



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



***APO-go PFS (apomorfina, roztwór do infuzji)
w ciągłym wlewie podskórnym
w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są
dostatecznie kontrolowane przez stosowanie
doustnych leków przeciwparkinsonowych,
u pacjentów z chorobą Parkinsona***

- analiza kliniczna



Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Analizę wykonano na zlecenie firmy Stada Poland Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY	5
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	6
3. STRESZCZENIE	8
4. METODYKA	18
5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ	23
6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH.....	27
6.1. Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym versus kontynuacja optymalnej terapii doustnej.....	27
6.1.1. Włączone badania.....	27
6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	30
6.1.3. Charakterystyka interwencji.....	32
6.1.4. Punkty końcowe	33
6.1.5. Heterogeniczność	37
6.1.6. Skuteczność.....	38
6.1.6.1. Czas trwania stanów <i>off</i>	38
6.1.6.2. Funkcje ruchowe.....	39
6.1.6.3. Powikłania ruchowe.....	39
6.1.6.4. Nasilenie dyskinez.....	40
6.1.6.5. Nasilenie objawów pozaruchowych.....	41
6.1.6.6. Zaburzenia funkcji poznawczych	43
6.1.6.7. Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych	43
6.1.6.8. Nasilenie depresji	44
6.1.6.9. Jakość życia	45
6.1.6.10. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych.....	45
6.1.7. Bezpieczeństwo	47
6.1.7.1. Zgon	47
6.1.7.2. Zapalenie płuc.....	47
6.1.7.3. Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu	48
6.1.7.4. Mdłości.....	49
6.2. Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym versus inna refundowana interwencja.....	50
6.2.1. Włączone badania.....	50
6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	53
6.2.3. Charakterystyka interwencji.....	56
6.2.4. Punkty końcowe	59
6.2.5. Heterogeniczność	66
6.2.6. Skuteczność.....	69
6.2.6.1. Kontrola stanów <i>off</i> (czas trwania, częstość)	69
6.2.6.2. Ocena stanów <i>on</i>	71
6.2.6.3. Funkcje ruchowe.....	72
6.2.6.4. Ocena dyskinez	75
6.2.6.5. Nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych	78
6.2.6.6. Nasilenie depresji	78
6.2.6.7. Zaburzenia funkcji poznawczych	80
6.2.6.8. Zaburzenia funkcji płata czołowego	82

6.2.6.9.	Zaburzenia pamięci.....	83
6.2.6.10.	Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej.....	84
6.2.6.11.	Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej.....	85
6.2.6.12.	Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych.....	85
6.2.7.	Bezpieczeństwo.....	87
6.2.7.1.	Zgon.....	87
6.2.7.2.	Objawy psychiatryczne.....	87
6.2.7.3.	Senność.....	89
6.2.7.4.	Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu.....	90
6.2.7.5.	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym.....	92
6.2.7.6.	Obrzęk.....	93
6.2.7.7.	Niedociśnienie.....	94
6.2.7.8.	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	94
7.	PRZEGLĄD BADAŃ PRZEPROWADZONYCH W POPULACJI CHORYCH NIE SPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW KWALIFIKACJI DO DBS.....	96
7.1.	Uwzględnione badania.....	96
7.2.	Wyniki.....	101
8.	POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ.....	104
8.1.	Uwzględnione badania.....	104
8.2.	Wyniki.....	108
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	113
9.1.	Badania obserwacyjne dużych grup chorych.....	113
9.2.	Profil bezpieczeństwa wg ChPL.....	123
9.3.	Wnioski z PSUR.....	124
9.4.	Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	125
10.	PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH.....	129
11.	OGRANICZENIA.....	138
12.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....	141
13.	WNIOSKI.....	150
14.	DYSKUSJA.....	152
15.	PIŚMIENNICTWO.....	159
15.1.	Publikacje włączone do analizy.....	160
16.	TABELE I WYKRESY.....	164
17.	ZAŁĄCZNIKI.....	167
17.1.	Strategie wyszukiwania.....	167
17.2.	Badania niepublikowane.....	168
17.3.	Diagram selekcji publikacji.....	170
17.4.	Publikacje wykluczone.....	171
17.5.	Ocena wiarygodności wg klasyfikacji AOTM.....	174
17.6.	Ocena jakości badań kohortowych w skali NOS.....	175
17.7.	Formularze ekstrakcji danych.....	179
17.8.	Zestawienie publikacji włączonych do analizy własnej i opublikowanych przeglądów.....	185

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka• Wyszukiwanie• Selekcja badań do analizy• Ekstrakcja danych• Analiza statystyczna• Podsumowanie i wnioski• Dyskusja i ograniczenia• Streszczenie
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka• Opracowanie strategii wyszukiwania• Przeszukiwanie baz danych• Selekcja badań do analizy• Ekstrakcja danych• Selekcja badań do analizy
██████████	██████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: 13 sierpnia 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

μJ	Mikrodżul
AERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIMS	Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (dyskinez) (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APO-CSI	Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym
b.d.	Brak danych
BDI	Skala Depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>)
BPRS	Skala Krótkiej Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CAPSIT-PD	<i>Core Assessment Program For Surgical Intervention in Parkinson's Disease</i>
CSI	Ciągły wlew podskórny (ang. <i>continuous subcutaneous infusion</i>)
ChP	Choroba Parkinsona
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CMDh	Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. <i>Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised Procedures - human</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CORSI	Test rozpiętości pamięci wg Corsi (ang. <i>Corsi Block Tapping Span test</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CVLT	Kalifornijski Test Językowego Ucznienia Się (ang. <i>California Verbal Learning Test</i>)
d	Dzień/doba
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
ECPW	Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (<i>U. S. Food and Drug Administration</i>)
HDRS-17	Skala Depresji Hamiltona – 17 pytań (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale-17</i>)
H&Y	Skala Hoehn-Yahra
i.v.	Dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
ITT	Analiza pacjentów w grupach zgodnych z zamiarem leczenia (ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
JLO	Test Oceny Nachylenia Linii (ang. <i>Judgement of Line Orientation test</i>)
LDE	Równoważnik dawki lewodopy (ang. <i>Levodopa Dosage Equivalent</i>)

MD	Średnia zmiana; różnica średnich zmian (ang. <i>Mean Difference</i>)
MDRS	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
MMSE	Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>)
N	Liczba osób w badanej grupie
n	Liczba osób w grupie, u których wystąpił oceniany punkt końcowy
n.d.	Nie dotyczy
NMSS	Skala Oceny Objawów Pozaruchowych (ang. <i>Non-Motor Symptoms Scale</i>)
NNH	Liczba pacjentów, którą należy leczyć aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, którą należy leczyć aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NPI	Inwentarz Objawów Neuropsychiatrycznych (ang. <i>Neuro-Psychiatric Inventory</i>)
OTD	Optymalna terapia doustna
p.p.	Punkt(y) procentowy(e)
PDQ-8	Kwestionariusz Choroby Parkinsona (<i>Parkinson's Disease Questionnaire – 8 items</i>)
PhVWP	Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. <i>Pharmacovigilance Working Party</i>)
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
pts	Pacjenci/pacjentów
RAVLT	Test Ucznienia się 15 Wyrazów Rey'a (ang. <i>Rey's Auditory-Verbal Learning test</i>)
s.c.	Podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
S/E ADL	Skala oceny czynności życia codziennego Schwaba i Englanda (<i>Schwab and England Activities of Daily Living</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	Błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of mean</i>)
STN	Jądro niskowzgórzowe (ang. <i>SubThalamic Nucleus</i>)
STN-DBS	Obustronna głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego (ang. <i>SubThalamic Nucleus – Deep Brain Stimulation</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TMT A	Test łączenia punktów (ang. <i>Trail Making Test</i>), część A
TMT B	Test łączenia punktów (ang. <i>Trail Making Test</i>), część B
UPDRS	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
V	Wolt
VAS	Skala wzrokowo-analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WCST	Test Sortowania Kart z Wisconsin (<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>)
WMD	Średnia ważona zmiana; ważona różnica średnich zmian (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

3. STRESZCZENIE

CEL I METODYKA

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Ocenę przeprowadzono względem refundowanych technologii alternatywnych: (1) komparatora głównego, stanowiącego aktualną praktykę kliniczną, która zostanie częściowo zastąpiona leczeniem APO-CSI - optymalnej terapii doustnej (OTD) oraz (2) względem innych terapii finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Dla każdego porównania przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych, reprezentujących najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych. Ponadto analizę poszerzono o dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI oraz przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Ponadto szerzej opisano wyniki badania przeprowadzonego w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH

Apomorfina w ciągłym wlewie s.c. versus optymalne leczenie doustne

Włączone badania

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania z grupą kontrolną, porównujące apomorfina w ciągłym wlewie s.c. do kontynuacji optymalnej terapii doustnej (OTD): prospektywne, obserwacyjne badanie bez randomizacji, z zaślepioną oceną wyników *Di Rosa 2003* oraz wieloośrodkowe, pragmatyczne badanie obserwacyjne bez randomizacji *EUROPAR 2011*.

W badaniach *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2011* wzięło udział łącznie 64 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona (ChP), u których pomimo stosowanej farmakoterapii występowały ciężkie fluktuacje ruchowe, po 29 i 35 pacjentów leczonych, odpowiednio, APO-CSI i OTD. W badaniu *Di Rosa 2003* wyniki opisano po ukończeniu roku i 2 lat leczenia, a w badaniu *EUROPAR 2011* – po średnio 12,5 miesiącach leczenia. W obu badaniach ocenianą interwencją było leczenie apomorfina w ciągłych wlewach podskórnych, w indywidualnie zoptymalizowanej dawce; dotychczas otrzymywane leczenie konwencjonalne mogło być kontynuowane, w dostosowanych dawkach. W grupach kontrolnych wyłącznie kontynuowano leczenie konwencjonalne, na

bazie lewodopy. W badaniach włączonych do porównania oceniano wpływ apomorfiny na poprawę w zakresie funkcji i powikłań ruchowych (w tym kontroli stanów *off*), objawy pozaruchowe, funkcjonowanie poznawcze i objawy psychiatryczne oraz zużycie leków. Wymienione wyniki oceniano jednak innymi metodami (inne skale oceny). W każdym z badań w ocenie wyników stosowano walidowane skale i inne metody oceny zalecane do stosowania w populacji pacjentów z ChP przez *International Parkinson and Movement Disorder Society*.

Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych nie przeprowadzono ilościowych metaanaliz wyników.

Wyniki

Kontrola objawów i fluktuacji ruchowych

Na podstawie wyników badania *Di Rosa 2003* wykazano, że APO-CSI wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OTD pod względem skracania czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania (ocena wg dzienniczek pacjenta), po roku [MD=3,5 godz. (95% CI: -4,4; -2,6)] i 2 latach leczenia [3,20 godz. (95% CI: -4,4; -2,2)]. W grupie APO-CSI czas trwania stanów *off* uległ skróceniu o średnio 60%

względem wartości wyjściowej ($p < 0,01$); w tym czasie w grupie kontrolnej nastąpiło nieistotne wydłużenie czasu trwania stanów *off*. Znaczna wielkość zmiany świadczy o istotności klinicznej opisanego wyniku.

W badaniu *EUROPAR 2011* (okres obserwacji: średnio 1 rok) odnotowano istotną statystycznie poprawę sprawności ruchowej w skali UPDRS-III w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD; różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI [MD=-20,88 (95% CI: -27,7; -14,0)]. W tym samym badaniu w grupie APO-CSI obserwowano istotne statystycznie ograniczenie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, przy braku istotnych zmian w grupie OTD; różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI [MD=-5,54 (95% CI: -8,6; -2,5)]. Wielkość zmian w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy w zakresie funkcji i powikłań ruchowych.

W badaniu *Di Rosa 2003* w grupie APO-CSI wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia dyskinez w skali AIMS, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Różnice zmian po roku [MD=-3,80 (95% CI: -4,4; -3,2)] i po dwóch latach leczenia [MD=-3,90 (95% CI: (-4,6; -3,2))] są istotne statystycznie, na korzyść APO-CSI. Obserwowana poprawa w grupie APO-CSI jest klinicznie istotna.

Kontrola objawów pozaruchowych

W badaniu *EUROPAR 2011* (okres obserwacji: średnio 1 rok) u leczonych APO-CSI odnotowano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych choroby Parkinsona w skali NMSS (wynik ogólny), przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Istotna statystycznie poprawa w grupie APO-CSI wystąpiła w 9 na 10 podskal AIMS. Oszacowane różnice średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD potwierdziły statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD w ogólnym zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych [MD=-53,35 (95% CI: -74,0; -32,7)], oraz w większości domen tej skali: snu, nastroju, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz „innych” (ból, zmęczenie, smaku i powonienia, masy ciała i potliwości). Autorzy badania stwierdzili istotną statystycznie poprawę w grupie APO-CSI w ocenie 23 na 30 objawów, nie

odnotowano natomiast istotnego pogorszenia żadnego z objawów.

Poprawa jakości życia

W średnio rocznym okresie obserwacji w badaniu *EUROPAR 2011* jakość życia pacjentów, oceniona w skali PDQ-8, uległa istotnej poprawie w grupie APO-CSI, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano istotne statystycznie pogorszenie. Oszacowana różnica średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD potwierdziła statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD pod względem zmiany jakości życia leczonych pacjentów [MD=-32,36 (95% CI: -44,4; -20,3)]. Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy. Wymierna poprawa jakości życia chorych leczonych APO-CSI również stanowi dodatkowe potwierdzenie istotności klinicznej zmian w zakresie innych punktów końcowych skuteczności terapii.

Zmniejszenie zużycia leków

W każdym z badań wdrożenie leczenia APO-CSI wiązało się z istotnym zmniejszeniem dawek leków przeciwparkinsonowych, przy jednoczesnym istotnym wzroście dawek w grupach kontrolnych. Obliczone średnie różnice zmian potwierdzają statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD pod względem ograniczenia stosowania leków. Jednocześnie wyniki dla pozostałych punktów końcowych pokazują, że istotne zmniejszenie dawek leków w grupach APO-CSI nie wpłynęło negatywnie na kontrolę objawów ChP.

Ocena neuropsychiatryczna i neuropsychologiczna

W badaniu *Di Rosa 2003* stosowanie APO-CSI związane było z istotnym statystycznie ograniczeniem objawów depresji w skali BDI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Różnica pomiędzy grupami, po roku [MD=-12,00 (95% CI: -14,8; -9,2)] i po dwóch latach leczenia [MD=-13,00 (95% CI: -15,9; -10,1)], jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI. Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy o klinicznej istotności obserwowanej zmiany, a wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów depresji może również potwierdzać istotność kliniczną poprawy w zakresie pozostałych parametrów skuteczności.

W badaniu *Di Rosa 2003* w żadnej z porównywanych grup pacjentów nie odnotowano istotnych zmian nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE) ani objawów neuropsychiatrycznych (BPRS).

Zdarzenia niepożądane

Stosowanie APO-CSI związane jest z ryzykiem wystąpienia miejscowych zdarzeń niepożądanych – guzków podskórnych (42 i 100% leczonych APO-CSI w badaniu *Di Rosa 2003*, odpowiednio w rocznym i 2-letnim okresie obserwacji) [NNH=3 (2; 6), NNH=1 (1; 2) po 1. i 2. latach leczenia]. Powikłanie to w większości przypadków było opanowywane i nie

powodowało przerwania leczenia, z wyjątkiem 1 przypadku, w którym doszło do zakażenia guzka (różnica APO-CSI vs OTD nieistotna statystycznie). W okresie obserwacji 1 i 2 lat nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zgonu, zapalenia płuc ani mdłości w grupie APO-CSI względem grupy kontrolnej.

Apomorfina w ciągłym wlewie s.c. versus inna refundowana interwencja

Włączone badania

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania porównujące APO-CSI z inną refundowaną interwencją: 2 prospektywne badania bez randomizacji (*Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*) oraz porównanie serii przypadków typu *posttest* (*Elia 2012*).

W każdym z badań APO-CSI porównano z głęboką stymulacją mózgu (DBS) – stymulacją jądra niskowzgórzowego (STN-DBS), w populacji pacjentów z zaawansowaną ChP, u których fluktuacje ruchowe występowały pomimo stosowanej farmakoterapii; ponadto w każdym z badań pacjenci musieli spełniać kryteria kwalifikacji do DBS, w tym kryterium wieku (<70 lub 75 lat), braku ośpienia i istotnych zaburzeń psychiatrycznych.

W wymienionych badaniach oceniono łącznie 61 chorych poddanych leczeniu APO-CSI lub DBS, po odpowiednio 30 i 31 chorych w porównywanych grupach. W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* ocenę wyników, w postaci zmian względem wartości wyjściowych, przeprowadzono, odpowiednio, po 6 miesiącach i roku oraz po roku i 5 latach leczenia. W badaniu *Elia 2012* przeprowadzono wyłącznie ocenę wyników „końcowych”, u pacjentów leczonych od około 4,5 roku APO-CSI lub poddawanych od około 2 lat DBS; w badaniu tym nie uwzględniano chorych leczonych krócej niż rok.

W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* oceniano wpływ leczenia APO-CSI i DBS na zmiany w zakresie funkcji i powikłań ruchowych, zaburzenia psychiatryczne i poznawcze oraz zużycie leków przeciwparkinsonowych. W badaniu *Elia 2012* analizowano wyniki „końcowe” w zakresie powikłań i funkcji ruchowych i dawki leków przeciwparkinsonowych. W każdym z badań opisano zdarzenia niepożądane.

Przeprowadzona analiza heterogeniczności wykazała zasadność wykonania metaanaliz wyników badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* we wspólnym (rocznym) okresie obserwacji oraz wyników wszystkich badań w analizie bezpieczeństwa. Rzeczywista możliwość syntezy ilościowej była jednak ograniczona do nielicznych punktów końcowych.

Wiarygodność badania *Elia 2012* jest znacznie niższa od pozostałych badań – przede wszystkim ze względu na brak oceny wyjściowej (przed rozpoczęciem leczenia) i związany z tym brak możliwości kontroli wpływu wyjściowych różnic pomiędzy grupami na wyniki końcowe (brak możliwości porównania zmian) oraz znaczące różnice w czasie leczenia porównywanych grup, w związku z czym w streszczeniu wyniki tego badania przedstawiono odrębnie.

Wyniki

Kontrola objawów i fluktuacji ruchowych

W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* czas trwania stanów *off* został istotnie statystycznie skrócony, w rocznej i 5-letniej obserwacji, względem wartości wyjściowych, w obu grupach interwencyjnych. W badaniu *De Gaspari 2006*, po roku leczenia zmiana była nieznacznie (wynik na granicy istotności statystycznej) większa u leczonych DBS ale po 5 latach różnica pomiędzy terapiami nie była istotna statystycznie; ponadto całkowite zniesienie stanów *off* obserwowano częściej u leczonych DBS, ale różnica nie była statystycznie istotna.

W badaniu *Alegret 2004* w rocznym okresie obserwacji obie terapie związane były z wydłużeniem czasu trwania stanów *on* (o 63% w grupie APO-CSI i o 43% w grupie DBS); nie podano informacji o istotności statystycznej różnic. Ponadto w każdej z grup obserwowano zbliżoną, ponad 50% poprawę

pod względem najgorszego wyniku UPDRS-III *off score* (ocena przed przyjęciem porannej dawki leków). W badaniu *De Gaspari 2006* po roku odnotowano większą poprawę wyniku UPDRS-III *off score* w grupie DBS, należy mieć jednak na uwadze, że pomiarów w grupie DBS dokonywano przy włączonym stymulatorze, a w grupie APO-CSI – przed rozpoczęciem dziennej infuzji apomorfiny, zatem grupy nie były traktowane jednakowo. Wyniki oceny dokonywanej po rozpoczęciu wlewów lub stymulacji (UPDRS-III *on score*) nie różniły się istotnie pomiędzy APO-CSI a DBS.

W obu prospektywnych badaniach leczenie APO-CSI nie miało istotnego wpływu na nasilenie dyskinez (AIMS), a w grupach DBS notowano istotną poprawę; różnica zmian w badaniu *De Gaspari 2006* (okres obserwacji: 1 rok) była istotna statystycznie na korzyść DBS [MD=8,6 (95% CI: 6,9; 10,3)]. Ponadto zastosowanie DBS pozwalało na większą poprawę, niż APO-CSI, w zakresie czasu trwania dyskinez i niesprawności związanej z dyskinezami.

Zmniejszenie zużycia leków

W badaniu *Alegret 2004*, w rocznej obserwacji, średnia dawka leków przeciwparkinsonowych została zredukowana o 70% w grupie APO-CSI i o 43% w grupie DBS (brak informacji o statystycznej istotności zmian). Średnio redukcja LDE w grupie leczonych APO-CSI była o 523 mg większa, niż w grupie DBS.

W badaniu *De Gaspari 2006* w każdym z analizowanych okresów obserwacji (1 rok i 5 lat) w obu grupach nastąpiło istotne statystycznie zmniejszenie dawki uprzednio stosowanych leków dopaminergicznych (LDE). W pierwszym roku obserwacji zmiana LDE była istotnie większa w grupie DBS [MD=410 mg (95% CI: 32,6; 787,5)], ale w okresie 5-letnim różnica pomiędzy grupami była mniejsza i statystycznie nieistotna.

Ocena neuropsychiatryczna i neuropsychologiczna

W badaniu *De Gaspari 2006* leczenie APO-CSI nie powodowało zmian wyniku oceny objawów neuropsychiatrycznych w kwestionariuszu NPI, w pierwszym ani w piątym roku obserwacji. W tym samym czasie w grupie DBS obserwowano istotne statystycznie pogorszenie (w związku z pojawieniem się takich objawów, jak lęk, apatia, depresja i zachowania hipomaniakalne). Różnica zmian wyniku

NPI w 1. roku obserwacji jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI [MD=-10,74 (95%: -17,5; -4,0)].

Ponadto w badaniu *De Gaspari 2006* u pacjentów leczonych APO-CSI odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HDRS-17, przy jednoczesnym pogorszeniu w grupie DBS; różnice zmian są istotne statystycznie na korzyść APO-CSI zarówno w rocznym [MD=-4,71 (95% CI: -8,1; -1,4)], jak i w pięcioletnim [MD=-6,0 (95% CI: -9,6; -2,4)] okresie obserwacji. W badaniu *Alegret 2004* w żadnej z grup nie odnotowano zmian w nasileniu depresji w skali BDI.

W badaniach nie obserwowano istotnych zmian oceny funkcji poznawczych w skali MMSE, w żadnej z porównywanych grup interwencyjnych. Niemniej metaanaliza różnicy rocznych zmian wykazała niewielką ale istotną statystycznie różnicę na korzyść DBS [MD=-1,42 (95% CI: -2,46; -0,37)]. Obserwowane zmiany były jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie (pozostały >24 punktów). Można zatem wnioskować, że opisana różnica pomiędzy APO-CSI a DBS nie jest istotna klinicznie. Nie była to również zmiana trwała – różnica zmian pomiędzy terapiami w obserwacji 5-letniej w badaniu *De Gaspari 2006* jest równa zero [MD=0,0 (95% CI: -1,1; 1,1)].

W badaniu *Alegret 2004* w 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono istotne pogorszenie wyników Testu Fluencji Słownej, wskazujące na pogorszenie funkcji płata czołowego, przy braku negatywnych zmian w grupie APO-CSI; porównanie zmian rocznych również jest niekorzystne dla DBS ale zmiany nie były już istotne statystycznie, podobnie jak różnica zmian pomiędzy grupami. Zmiany wyników Testu Interferencji Stroopa oraz TMT B względem wartości wyjściowych w żadnej z grup nie były statystycznie istotne ale obliczona średnia różnica zmian w teście TMT B wskazuje na istotną statystycznie różnicę [MD=75,35 (95% CI: 2,7; 148,0)], na korzyść APO-CSI w 6 mies. obserwacji. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w obserwacji rocznej.

W badaniu *Alegret 2004* w grupie DBS obserwowano, w 6-miesięcznym i rocznym okresie obserwacji, istotne statystycznie pogorszenie wyniku Testu Nazywania Kolorów Stroopa, wskazujące na pogorszenie sprawności wzrokowo-ruchowej; różnica

zmian pomiędzy grupami nie była jednak statystycznie istotna, podobnie jak różnica zmian wyniku testu TMT A. Analiza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami APO-CSI a DBS w zmianach wyników testów oceniających procesy pamięciowe i sprawność wzrokowo-przestrzenną.

Wyniki badania Elia 2012 (niska wiarygodność)

Wg wyników badania *Elia 2012* pacjenci leczenia średnio (SD) przez 52,2 (20,5) mies. APO-CSI w momencie obserwacji (*posttest*) różnili się istotnie (na niekorzyść) od pacjentów leczonych przez średnio 21,9 (5,9) mies. metodą DBS pod względem: dziennej liczby stanów *off*, stanów *on* i *on* bez dyskinez (nie oceniono czasu ich trwania), wynikami oceny sprawności ruchowej w skali UPDRS-III i *Hand tapping score* oraz wynikami oceny dyskinez w skali AIMS po podaniu dawki lewodopy. Należy mieć na uwadze, że w tym badaniu pacjenci w grupie APO-CSI byli również istotnie statystycznie starsi w czasie rozpoznania choroby i w momencie oceny oraz uzyskiwali wyższą wyjściową ocenę sprawności ruchowej w skali UPDRS-III; grupy nie były również zrównoważone pod względem płci. Metodologia tego badania nie umożliwia zatem stwierdzenia, czy

obserwowane różnice są wynikiem odmiennych terapii, a nie skutkiem wpływu wyjściowych różnic klinicznych i demograficznych pomiędzy grupami (brak możliwości porównania wartości wyjściowych i zmian w czasie).

Zdarzenia niepożądane

Porównywane interwencje charakteryzowały się odmiennym profilem zgłaszanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

W grupach APO-CSI odnotowywano głównie miejscowe zdarzenia niepożądane (guzki podskórne, zapalenie tkanki podskórnej) [OR=11,71 (95% CI: 1,34; 102,02); metaanaliza 2 badań, wynik istotny statystycznie]. Ponadto u leczonych APO-CSI (różnice względem DBS nieistotne statystycznie) częściej raportowano zgony, omamy wzrokowe, senność, obrzęk kończyny dolnej i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

U pacjentów poddawanych DBS wystąpiły (różnice względem APO-CSI nieistotne statystycznie) zakażenie i pęknięcie elektrody, wymagające reoperacji, przejściowe niedociśnienie w okresie pooperacyjnym oraz zachowania hipomaniakalne, apatia, lęk i depresja.

PRZEGLĄD BADAŃ PRZEPROWADZONYCH W POPULACJI CHORYCH NIE SPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW KWALIFIKACJI DO DBS

Odnaleziono 1 badanie, do którego włączano wyłącznie chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS: *Drapier 2012* – badanie bez grupy kontrolnej, typu *pretest/posttest*. Do badania włączono 23 chorych z rozpoznaniem ChP i ciężkimi fluktuacjami ruchowymi opornymi na optymalne leczenie doustne oraz przeciwwskazaniami do zastosowania DBS (otępienie, deficyt w zakresie funkcji wykonawczych lub osiowe objawy ruchowe odporne na leczenie lewodopą). Wszystkich pacjentów poddano rocznemu leczeniu APO-CSI, a dotychczas stosowana OTD była kontynuowana w zmniejszonych dawkach.

Po roku leczenia APO-CSI u pacjentów w badaniu *Drapier 2012* nastąpiło istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* (o 36%), czasu trwania stanów pośrednich oraz łącznego czasu trwania stanów *off* i pośrednich. Istotnemu wydłużeniu uległ natomiast czas trwania stanów *on* (o 48%). Opisana poprawa jest istotna klinicznie, o czym świadczy

wynik samooceny poprawy stanu zdrowia w skali VAS-I: w ocenie chorych roczne leczenie APO-CSI spowodowało poprawę ich stanu zdrowia o średnio 53% (względem stanu wyjściowego).

Ocena neuropsychologiczna nie wykazała pogorszenia ani innych istotnych zmian stanu umysłowego/procesów poznawczych w wyniku rocznego leczenia APO-CSI. Odnotowano natomiast istotną poprawę wyniku testu TMT A, co świadczy o poprawie sprawności wzrokowo-ruchowej.

Ponadto leczenie APO-CSI związane było z istotną statystycznie redukcją dziennej dawki innych leków dopaminergicznych (LDE).

U wszystkich chorych leczonych APO-CSI odnotowano występowanie guzków podskórnych w miejscu wlewu, nie powodujących przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnego przypadku martwicy skóry, omamów lub leczenia klozapiną ani sedacji. Znane działania niepożądane apomorfiny, takie jak mdłości i niedociśnienie ortostatyczne, były dobrze

kontrolowane stosowaniem domperidonu.

POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 11 badań obserwacyjnych typu *pretest/posttest*, w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów. Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 519 (21-82) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, leczonych APO-CSI z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Leczenie APO-CSI i obserwację pacjentów prowadzono długookresowo, od średnio 1 roku do ponad 5 lat.

Do analizy włączono wyniki w zakresie czasu trwania stanów *off* i *on*, oceny sprawności ruchowej w UPDRS-III i powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, nasilenia dyskinez oraz dawek leków przeciwparkinsonowych, w tym lewodopy.

Przeprowadzono metaanalizę procentowych zmian wyników względem wartości wyjściowych (średnia ważona liczebnością prób).

We wszystkich badaniach oceniających czas trwania faz *off*, długotrwałe leczenie APO-CSI związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania, o przeciętnie 68% (36-80%) względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną

tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie.

W badaniach, w których oceniono czas trwania faz *on*, średni łączny czas trwania stanów *on* uległ wydłużeniu o 49% (48-49%) względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej), notowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy, w przypadku oceny przed podaniem leków (*off score*) o 17% (0-32%), a w odniesieniu do oceny po podaniu leków (*on score*) o 3% (od +19 do -18%), od wartości wyjściowych.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-IV (ocena powikłań ruchowych), odnotowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy o 8% (6-10%), od wartości wyjściowych.

Nasilenie dyskinez zmniejszyło się w okresie leczenia APO-CSI o przeciętnie 29% (od +17 do -57%) względem wartości wyjściowej.

Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE) uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu o przeciętnie 35% (27-43%). Dawka lewodopy została zredukowana o przeciętnie 35% (od +16% do -64%).

POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Badania obserwacyjne dużych grup

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania obserwacyjne uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności praktycznej (11 badań, łącznie 546 chorych w populacji, w której opisano zdarzenia niepożądane).

Z uwagi na istotne rozbieżności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w poszczególnych publikacjach nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy.

Ogółem zdarzenia niepożądane występowały często, jednak z badania, w którym przedstawiono podział zdarzeń pod względem stopnia ciężkości wynika, że w większości przypadków były to zdarzenia łagodne (63%) i umiarkowane (30%).

Najczęściej odnotowywano reakcje w miejscu

podania, głównie guzki podskórne (15-100% chorych), które w większości przypadków nie powodowały przerwania leczenia. Częstość występowania guzków podskórnych powodujących problemy kliniczne lub praktyczne wahała się w zakresie 2-38% (częstość umiarkowanych lub ciężkich zdarzeń skórnych: 41%).

Częstość zaburzeń neuropsychiatrycznych dla poszczególnych objawów w większości badań nie przekraczała 20% (w 1 badaniu opisano wyższą częstość omamów – 53%, w większości łagodnych). Opisywano występowanie omamów (0-53%), splątania (3-17%), złudzeń (4-14%), psychoz (20%), zaburzeń kontroli impulsów (6,2%; 4-8% - hiperseksualność), zaburzeń urojeniowych (3%), myśli samobójczych (1,2%) i koszmarów nocnych (4-17%).

Wśród innych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w różnych fazach leczenia u co najmniej 10% pacjentów (w co najmniej 1 badaniu) wymieniono: senność/sedację, mdłości (głównie w początkowym okresie leczenia) i niedociśnienie, pogorszenie dyskinez i bolesne dystonie w porze nocnej. U >2% chorych odnotowano niedokrwistość hemolityczną (0-9%), niewydolność serca (2 przypadki w 1 badaniu, które doprowadziły do przerwania leczenia), obrzęk kończyny dolnej, nadmierną potliwość i uderzenia gorąca, znaczny wzrost masy ciała, parcia naglące, biegunkę i hipotonię w stanach *on*.

We wszystkich analizowanych publikacjach opisano ogółem 29 zgonów, z których 1, o nieustalonej przyczynie, mógł mieć związek z leczeniem APO-CSI (chory cierpiał na psychozę urojeniową z zaburzeniami kontroli impulsów, o prawdopodobnym związku z leczeniem APO-CSI).

ChPL, PSUR i informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Apomorfina, ze względu na długotrwałe stosowanie (na terytorium Wielkiej Brytanii od 1993 roku), jest lekiem o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Wg informacji z aktualnego PSUR

Według charakterystyki produktu leczniczego APO-go PFS w ChPL po zastosowaniu apomorfiny s.c. bardzo często występują tylko reakcje w miejscu podania (takie jak guzki podskórne), a często: zaburzenia neuropsychiatryczne, niektóre zaburzenia układu nerwowego (senność, przemijająca sedacja, zawroty głowy), ziewanie, oraz – zwłaszcza na początku leczenia i na skutek pominięcia dawki domperidonu –

PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH

Zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych (w tym 1 przegląd z metaanalizą) opublikowanych w latach 2000 – 2014, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem ciągłych wlewów) u pacjentów z rozpoznaniem ChP, w tym zaawansowanej ChP z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią.

Pomimo znaczących różnic pomiędzy przeglądami w zakresie kryteriów włączenia badań, ilości i poziomu wiarygodności uwzględnionych dowodów naukowych

nudności i wymioty. Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w stosowaniu apomorfiny u pacjentów z chorobami nerek lub układu krążenia, osób ze skłonnościami do nudności i wymiotów, w podeszłym wieku i/lub osłabionych, z chorobami serca lub przyjmujących leki wazoaktywne, narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz ze współistniejącymi problemami neuropsychiatrycznymi.

Zleciodawca dostarczył na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa raport okresowy o bezpieczeństwie leku (PSUR)

Informacje urzędów monitorujących bezpieczeństwo leków dotyczyły ryzyka zaburzeń kontroli impulsów, zaburzeń myślenia i zachowania, potencjalnego ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz przeciwwskazań do stosowania z ondansetronem oraz zmian /rekomendacji zmian charakterystyk produktów leczniczych zawierających apomorfina, odpowiednio do stwierdzonych zagrożeń.

oraz aktualności wyszukiwania wnioski poszczególnych autorów są w dużym stopniu zbieżne. Poziom dowodów naukowych dostępnych dla APO-CSI oceniano jako ograniczony (metodyka badań z niskiego poziomu w hierarchii wiarygodności), jednocześnie jednak podkreślano, że dostępne badania dostarczają informacji klinicznie istotnych, odnoszących się do długotrwałej terapii.

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność APO-CSI w kontroli fluktuacji ruchowych, w tym w skracaniu czasu trwania stanów *off*; wg wyników

metaanalizy zastosowanie APO-CSI pozwala skrócić dzienny czas trwania stanów *off* w okresie czuwania średnio o 60% (33-80%) oraz poprawić sprawność ruchową w UPDRS-III o 44%.

Wyniki dotyczące wpływu na dyskinezy są zróżnicowane – wyniki badań w tym zakresie oceniano jako niewystarczające do wyprowadzenia wniosków lub interpretowano na korzyść APO-CSI; wg wyników metaanalizy zastosowanie APO-CSI pozwala zmniejszyć nasilenie dyskinez średnio o 45% (14-65%) oraz skrócić dzienny czas w stanie *on* z dyskinezami średnio o 50% (12-85%).

Zastosowanie APO-CSI związane jest z możliwością znacznego ograniczenia stosowania lewodopy i innych leków doustnych; wg wyników metaanalizy zastosowanie APO-CSI pozwala zmniejszyć dzienną dawkę lewodopy średnio o 49% (+16 do -80%).

Ryzyko związane ze stosowaniem APO-CSI w leczeniu pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tego leczenia jest akceptowalne (pod warunkiem stosowania domperydony), przy czym terapia powinna być rozpoczynana w wyspecjalizowanym ośrodku, dysponującym możliwością monitorowania; działaniem niepożądanym wymagającym monitorowania jest niedokrwistość hemolityczna (wg wyników metaanalizy u ok. 2% pacjentów).

WNIOSKI

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na wysoką skuteczność APO-CSI w leczeniu pacjentów z zaawansowaną ChP i fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi konwencjonalną farmakoterapią. Odnotowane korzyści, ocenione względem optymalnej terapii doustnej (aktualna praktyka, interwencja refundowana) dotyczyły poprawy kontroli objawów ruchowych i pozaruchowych oraz poprawy jakości życia pacjentów, przy braku istotnego zwiększenia ryzyka pogorszenia sprawności umysłowej (otępienia), czy objawów neuropsychiatrycznych.

Szczególnie ważne jest wykazanie statystycznie i klinicznie istotnej poprawy kontroli stanów *off*, stanowiącej zasadniczy cel podejmowania leczenia apomorfina w analizowanej grupie chorych. W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych wykazano, że czas trwania stanów *off* względem

Leczenie APO-CSI prawdopodobnie nie jest związane z pogorszeniem stanu poznawczego pacjentów, może również poprawiać nastrój i zmniejszać poziom lęku; istnieje natomiast pewne ryzyko zaburzeń neuropsychiatrycznych (splątanie, omamy, zaburzenia kontroli impulsów), co powinno być brane pod uwagę na etapie indywidualnej kwalifikacji do leczenia.

Według wyników metaanalizy najczęściej ($\geq 5\%$) notowane zdarzenia niepożądane w leczeniu APO-CSI to: guzki podskórne (70%), sedacja/senność (23%), mdłości/wymioty (10%), zaburzenia snu (9%), omamy/złudzenia (8%), owrzodzenia w miejscu podania (8%), eozynofilia (7%), zaburzenia czynności nerek (6%), pozytywny test Coombsa (6%) i niedociśnienie ortostatyczne (5%); zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu.

Według autorów cytowanych prac dostępne dane nie pozwalają na wskazanie jednej z zaawansowanych terapii ChP (tj. APO-CSI, DBS lub dojelitowych wlewow lewodopy) jako preferowanej względem pozostałych; w praktyce klinicznej wybór powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem przeciwwskazań do poszczególnych terapii oraz preferencji pacjenta.

wartości wyjściowej uległ skróceniu o średnio 60% (w porównaniu z 3-8% pogorszeniem w grupie OTD; różnica istotna statystycznie), a wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej pokazały, że w dużej populacji pacjentów leczonych długotrwale APO-CSI wielkość procentowej poprawy może nawet przekraczać tę wartość; średnia ważona zmiana: 68% (zakres: 36-80%). Porównywalne oszacowanie efektu APO-CSI uzyskano również w opublikowanej metaanalizie opartej na przeglądzie systematycznym *Deleu 2004*: 60% (33-80%).

Kliniczną istotność uzyskanych wyników potwierdza wykazany, pozytywny wpływ leczenia APO-CSI na jakość życia pacjentów oraz zmniejszenie nasilenia objawów depresji.

Skuteczność APO-CSI potwierdzono również w badaniu przeprowadzonym w próbie chorych nie spełniających kwalifikacji do DBS. Odnotowano

istotne skrócenie czasu trwania stanów *off* i wydłużenie czasu trwania stanów *on*. Istotność kliniczną opisaną poprawę potwierdza wynik samooceny chorych w skali VAS-I: w ocenie pacjentów leczenie apomorfina poprawiło ich stan zdrowia o ponad 50%. Należy przy tym podkreślić, że chorzy nie spełniający kryteriów kwalifikacji do DBS nie byli wykluczani z innych badań uwzględnionych w analizie (porównujących APO-CSI z OTD oraz jednoramiennych). Na podstawie proporcji opisanych w publikacjach z 2 największych badań obserwacyjnych można szacować, że chorzy niekwalifikujący się do DBS mogli stanowić ok. 50% pacjentów leczonych apomorfina.

U osób leczonych APO-CSI możliwe było również istotne ograniczenie stosowania lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych, a zatem zmniejszeniu powinny ulec koszty i działania niepożądane leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

Wyniki porównania z DBS (komparator dodatkowy – „inna terapia refundowana”), uzyskane na podstawie prospektywnych badań przeprowadzonych w subpopulacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do DBS, pokazały, że obie terapie są skuteczne w redukcji czasu trwania stanów *off*, wydłużeniu stanów *on* i poprawie sprawności ruchowej ocenianej w skali UPDRS-III. U leczonych DBS odnotowano istotnie większą poprawę w zakresie kontroli dyskinez i większą redukcję dawki leków przeciwparkinsonowych, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka objawów neuropsychiatrycznych i większym nasileniu objawów depresji, w porównaniu z leczonymi APO-CSI. Interwencje charakteryzowały się ponadto odmiennym profilem zdarzeń niepożądanych. Należy podkreślić, że w Polsce leczenie APO-CSI najprawdopodobniej będzie stosowane raczej u chorych nie spełniających kwalifikacji do DBS (APO-CSI nie będzie zastępować DBS). Takie ograniczenie nie wynika z zapisów rejestracyjnych. Można jednak oczekiwać, że zasadniczy wpływ na polską praktykę kliniczną będzie miało wdrożenie najnowszych (2014 r.) Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, w których opisano odrębne wskazania do zastosowania APO-CSI i DBS. Przedstawione porównanie APO-CSI vs DBS dostarcza jednak danych uzupełniających

przedstawiany profil skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI; pokazuje ponadto wyniki jakich można oczekiwać w wąskiej grupie chorych spełniających kryteria kwalifikacji do obu terapii, ale preferujących APO-CSI (np. ze względu na obawy związane z poddaniem się operacji neurochirurgicznej).

Apomorfina w podaniu podskórnym jest lekiem stosowanym na świecie od ponad 20 lat, stąd, pomimo wąskiej grupy pacjentów, w której jest stosowana, profil bezpieczeństwa tej terapii jest dobrze poznany. Podczas leczenia APO-CSI często występują zdarzenia niepożądane, ale w większości przypadków są to reakcje w miejscu podania, o łagodnym nasileniu. Oceniana terapia wiąże się również z pewnym ryzykiem zaburzeń neuropsychiatrycznych, co należy uwzględnić na etapie kwalifikacji do leczenia. Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona z uwzględnieniem dodatkowych badań obserwacyjnych, obejmujących większe grupy, długotrwale leczonych chorych, komunikatów/ostrzeżeń urzędów monitorujących bezpieczeństwo leków oraz aktualnego PSUR potwierdziła aktualność profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego APO-go PFS zawartego w ChPL. Należy podkreślić, że przedstawione dowody naukowe stanowią w dużej części badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej populacji pacjentów krajów europejskich, należy więc spodziewać się, że przedstawiane wyniki leczenia właściwie odzwierciedlają efekty, jakich można oczekiwać po rozpoczęciu stosowania ocenianej terapii u polskich pacjentów.

Wnioski z analizy własnej są zgodne z wnioskami autorów innych, opublikowanych przeglądów systematycznych, którzy ponadto podkreślają, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają wskazywania żadnej z zaawansowanych terapii ChP (tj. APO-CSI, DBS lub dojelitowych wlewow lewodopy) jako preferowanej względem pozostałych – w praktyce klinicznej istotne jest przeprowadzenie indywidualnego wyboru metody leczenia, na podstawie kompleksowej analizy czynników wpływających na jakość życia chorego, z uwzględnieniem przeciwwskazań i preferencji pacjenta.

Reasumując, analiza kliniczna wykazała, że leczenie apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym,

w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów oraz uzyskanie wyższej jakości życia pacjentów niż aktualna praktyka, polegająca na kontynuacji leczenia obecnie refundowanymi lekami doustnymi, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych

do ryzyka. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych (wskazanie „rzadkie”), ponadto związane jest z istotnym obniżeniem dawek dotychczas stosowanych, refundowanych leków.

4. METODYKA

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM dla analiz efektywności klinicznej [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2].

Prezentowana analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, która została przedstawiona w odrębnym dokumencie.

Analiza obejmuje następujące elementy:

1. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
2. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
3. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
4. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
5. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności.

6. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].

8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

Wyszukiwanie

Strategię wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, *EMBASE* (*embase.com*) i *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*). Przeszukano również rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrial.gov>), strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie neurologii oraz listy referencyjne odnalezionych badań wtórnych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 24 (*EMBASE*) oraz 25 (pozostałe bazy) lipca 2014 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły indeksowane w bazach do dnia kwerendy („present”).

Przeprowadzone kwerendy szczegółowo przedstawiono w Załączniku (17.1).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo, poprzez wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie selekcję pełnych tekstów publikacji, w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. Selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (■■■■ i ■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w załączniku, w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

Ekstrakcja danych

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych do przeglądu systematycznego zostało wykonane przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku (17.7).

Ocena wiarygodności

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych poziom dowodów naukowych wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zawartą w Wytycznych AOTM [1].

Badania z randomizacją (RCT) włączone do przeglądu oceniano ponadto z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [6], a badania obserwacyjne kohortowe i kliniczno-kontrolne – z pomocą kwestionariusza NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) [7]. Do oceny badań z niższego poziomu wiarygodności nie stosowano skal punktowych.

Ponadto jakość dostępnych danych i wagę wyników oceniono w systemie GRADE [5].

Analiza statystyczna

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji. Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Zmienne dychotomiczne

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała (brak zdarzeń) lub bardzo duża (zdarzenie u wszystkich pacjentów w grupie) oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*) oraz parametru *number needed to treat* (NNT); dla punktów końcowych bezpieczeństwa – *number needed to harm* (NNH).

Zmienne ciągłe

Za podstawowy parametr wielkości efektu interwencji ocenianego jako zmienna ciągła przyjęto różnicę średnich (MD – *mean difference*) zmian względem wartości wyjściowej. W przypadku braku możliwości oceny zmian w czasie (wyniki typu *posttest*) obliczano różnicę średnich wartości końcowych.

W przypadku braku w publikacjach źródłowych wyników w postaci zmiany względem wartości wyjściowej w grupie (tj. różnicy między pomiarem końcowym a początkowym w każdej z grup interwencyjnych) w obliczaniu odchylenia standardowego (SD – *standard deviation*) zmiany w pierwszym rzędzie uwzględniano, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, inne informacje dostępne w publikacji (np. wartości p, t, F, granice przedziałów ufności). W przypadku braku możliwości wyliczenia SD dla analizowanej średniej zmiany na podstawie danych zawartych w publikacji, *Cochrane Handbook* zaleca imputację brakującej wartości (szczegółowy opis

rekomendowanej metody postępowania – rozdz. 16.1.3.2. *Imputing standard deviations for changes from baseline* <http://handbook.cochrane.org/>).

W niniejszej analizie do obliczeń brakujących SD średnich zmian oraz MD zmian pomiędzy porównywanymi grupami opracowano arkusz kalkulacyjny. Na podstawie dostępnych w jednej z włączonych do przeglądu publikacji wartości SD zmian w grupie leczonej apomorfiną (*Martinez-Martin 2011, Table 3*) wyliczono średni współczynnik korelacji pomiędzy wynikami końcowymi i początkowymi ($r=0,75$). Wyliczoną wartość współczynnika korelacji wykorzystano do obliczenia SD zmian w pozostałych badaniach. W każdym przypadku tak analizowanego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości wniosku o istotności statystycznej parametru MD (na podstawie 95% CI) na zmianę wartości (zmniejszenie) współczynnika korelacji. Wszystkie wykorzystane wzory matematyczne zawiera załączony do analizy arkusz kalkulacyjny.

Metaanaliza statystyczna

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmowano model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszla, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3].

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej (różnica wyników w teście heterogeniczności przy $p<0,1$) stosowano model efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3].

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich. Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1). Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W związku z powyższym, gdy w jednej z grup punkt końcowy nie wystąpił u żadnego pacjenta obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), a za podstawową przyjmowano:

- metodę, dla której wskaźnik OR jest większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR jest mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Zastosowane narzędzia statystyczne

Obliczenia wykonano przy użyciu:

- porównania średnich końcowych, porównania w zakresie zmiennych dychotomicznych: pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.
- porównania średnich zmian: w arkuszu kalkulacyjnym MS Office Excel® 2007.

5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu systematycznego zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych:

- **Populacja (P):** pacjenci z chorobą Parkinsona (ChP), u których występują fluktuacje ruchowe, niewystarczająco kontrolowane doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi;
- **Interwencja (I):** apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, w indywidualnie ustalonej dawce progowej; dotychczasowa terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi jest kontynuowana, z możliwością częściowej lub całkowitej redukcji dawek (APO-CSI);
- **Komparatory (C):**
 - Komparator główny: optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi, bez doraźnego stosowania apomorfiny (z/bez placebo);
 - Komparator dodatkowy: inna terapia refundowana w Polsce.
- **Punkty końcowe (P):**
 - ocena stanów *off* (czas trwania, liczba, nasilenie),
 - ocena stanów *on* (czas trwania, liczba, stany *on* z/bez dyskinez),
 - ocena funkcji/sprawności ruchowej,
 - ocena powikłań ruchowych,
 - ocena dyskinez,
 - ocena objawów pozaruchowych,
 - ocena funkcji poznawczych,
 - ocena funkcji płata czołowego,
 - ocena pamięci,
 - ocena sprawności wzrokowo-ruchowej,
 - ocena sprawności wzrokowo-przestrzennej,
 - ocena objawów neuropsychiatrycznych/psychiatrycznych,
 - ocena nastroju/depresji,
 - jakość życia,
 - zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych,
 - zdarzenia niepożądane.
- **Typ badania (S):**
 - badania z randomizacją (RCT),
 - badania porównawcze (z grupą kontrolną) bez randomizacji;
- **Inne:** publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim;

➤ **Kryteria wykluczenia:**

- ChP we wczesnym stadium,
- Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami doustnymi (*drug-naïve*),
- Pacjenci, u których nie występują fluktuacje ruchowe,
- Mieszana populacja, przy braku możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji właściwej,
- Apomorfina stosowana wyłącznie w iniekcji s.c. (pen) lub inna droga podania (i.v., wziewnie, donosowo, przezskórnie, domięśniowo, podjęzykowo),
- Apomorfina stosowana wyłącznie w celu diagnostycznym (test apomorfinowy) lub przedoperacyjnie,
- Apomorfina stosowana w dawkach nieoptymalizowanych (brak etapu indywidualnego ustalenia dawki progowej - każdy pacjent otrzymuje dawkę eksperymentalną, ustaloną *a priori*),
- Apomorfina stosowana w skojarzeniu wyłącznie z terapią nierefundowaną w Polsce,
- Interwencja mieszana, przy braku możliwości wyodrębnienia wyników dla APO-CSI,
- Porównanie z lekiem nierefundowanym w Polsce (np. lizuryd) lub inną terapią nierefundowaną (dojelitowe wlewy lewodopy),
- Apomorfina w obu porównywanych grupach,
- Brak grupy kontrolnej,
- Opis przypadku,
- Badania przeprowadzone w innym celu niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa terapii (np. oceniające regionalny przepływ mózgowy krwi w trakcie stosowania apomorfiny),
- Brak publikacji (dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne, listy, komentarze),
- Publikacje niedostępne (brak w bibliotekach, brak możliwości zakupu i niedostępne również dla Zleceniodawcy).

Wyniki innych, wybranych badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, ale zawierały istotne informacje w zakresie skuteczności praktycznej lub bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym, przedstawiono w ramach następujących analiz dodatkowych:

Przeгляд badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS:

- badania, do których włączano pacjentów nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS;
- wszystkie oceniane punkty końcowe;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Poszerzona¹ analiza skuteczności praktycznej:

- opublikowane badania obserwacyjne, obejmujące populację szerszą niż predefiniowana lub nieprecyzyjnie opisaną (np. „zaawansowana ChP”), obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI) **lub**
- opublikowane badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI);
- publikacje zawierające wyniki w postaci wartości początkowych i końcowych lub różnicy pomiędzy nimi (zmiana);
- publikacje zawierające wyniki dla ≥ 1 z następujących punktów końcowych: czas trwania stanów *off*, czas trwania stanów *on*, ocena sprawności ruchowej w UPDRS-III, ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, nasilenie dyskinez, dawka leków przeciwparkinsonowych, w tym lewodopy (tylko wymienione punkty końcowe były analizowane w ramach poszerzonej oceny skuteczności praktycznej);
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa:

- opublikowane badania obserwacyjne, obejmujące populację szerszą niż predefiniowana lub nieprecyzyjnie opisaną (np. „zaawansowana ChP”), obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI) **lub**
- opublikowane badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, obejmujące największe grupy pacjentów (≥ 20 osób leczonych APO-CSI);
- publikacje zawierające informacje na temat zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych APO-CSI;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim;

oraz:

- informacje o profilu bezpieczeństwa z ChPL;
- wnioski z ostatniego raportu PSUR;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (URPLW MiPB, EMA, FDA).

Przeprowadzono również wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, które selekcionowano na podstawie następujących kryteriów:

Przegląd badań wtórnych:

- przeglądy systematyczne skuteczności lub bezpieczeństwa, spełniające kryteria populacji i interwencji (patrz wyżej: kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych) **lub**
- w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych spełniających powyższe kryteria: przeglądy o szerszym zakresie, do których włączano również (między innymi)

¹ „Poszerzona” ponieważ do przeglądu systematycznego (analizy głównej) włączano zarówno badania efektywności klinicznej, jak i praktycznej

badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo APO-CSI u chorych z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona;

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 5 badań (wyniki opisane w 8 publikacjach), w których apomorfina stosowaną w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) porównywano z inną refundowaną interwencją, w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi, w tym:

- 2 badania porównujące APO-CSI z właściwym komparatorem, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną w docelowej populacji pacjentów – optymalnym leczeniem doustnym (OTD): *Di Rosa 2003, Martinez-Martin 2011*;
- 3 badania porównujące APO-CSI z inną refundowaną interwencją – głęboką stymulacją mózgu (DBS): *Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012*.

W żadnym z odnalezionych badań nie zastosowano randomizacji (zastosowano inne metody alokacji pacjentów do grup).

6.1. Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym *versus* kontynuacja optymalnej terapii doustnej

6.1.1. Włączone badania

Kryteria włączenia do porównania APO-CSI vs OTD spełniły 2 badania porównawcze, bez randomizacji: *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2011*.

Badanie *Di Rosa 2003* przeprowadzono w celu oceny, czy leczenie APO-CSI związane jest ze zwiększeniem częstości powikłań psychiatrycznych i poznawczych, ocenie poddano również inne punkty końcowe, w tym czas trwania stanów *off*. Badanie opisano jako otwarte (*open-label*) badanie z porównaniem grup równoległych i zaślepieniem oceniającego. Pacjenci byli włączani do badania konsekwentnie. Alokacji do grupy interwencyjnej i kontrolnej dokonano na podstawie preferencji pacjentów – u osób, które nie zgodziły się na leczenie APO-CSI kontynuowano standardowe, dopaminergiczne leczenie doustne. Wyniki opisano w dwóch publikacjach – po roku [14] (*preliminary report*) oraz po 2 latach [15] od rozpoczęcia leczenia.

Badanie *EUROPAR 2011* zostało przeprowadzone przez akademicki zespół *non-profit* afiliowany przy *European Parkinson's Disease Association*.² Badanie *EUROPAR 2011* było wieloośrodkowym, porównawczym badaniem obserwacyjnym (*pragmatic, real-life study*), przeprowadzonym w celu oceny wpływu leczenia APO-CSI na objawy pozaruchowe i jakość życia pacjentów; raportowano jednak również inne wyniki, w tym dotyczące sprawności ruchowej. Pacjentów leczonych APO-CSI spełniających kryteria włączenia do badania zidentyfikowano retrospektywnie, wśród pacjentów leczonych w latach 2008-2009 w ośrodkach uczestniczących w badaniu. Grupę kontrolną utworzono z pacjentów o zbliżonej charakterystyce klinicznej, u których nie zastosowano leczenia APO-CSI z powodu braku refundacji. W analizie danych wykorzystano metodę *post-treatment surveillance*,

² Informacje o projekcie EUROPAR: <http://www.epda.eu.com/en/projects/epda-partnered-projects/europar/> [Dostęp w dniu 04.03.2014], <http://www.pdnmq.com/about-europar.html> [Dostęp w dniu 04.03.2014]

w związku z czym okres obserwacji był zróżnicowany dla poszczególnych pacjentów (harmonogram wizyt kontrolnych zależał od lokalnej praktyki i decyzji lekarzy prowadzących). Przeciętnie obserwacja pacjenta w omawianym badaniu trwała rok; średnia (SD): 12,5 (11,5) miesiąca. W dostępnej publikacji opisano wyniki wstępne (*preliminary results*) – w momencie publikacji badanie było w toku [16]. Część uwzględnionych pacjentów została włączona do innego badania obserwacyjnego, bez grupy kontrolnej *Garcia Ruiz 2008* (badanie włączone do poszerzonych analiz skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa).

Zestawienie cech metodyki badań włączonych do analizy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1.
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD

Badanie		<i>Di Rosa 2003</i>	<i>EUROPAR 2011</i>
Ocena w skali Jadad		n.d.	n.d.
Ocena w skali NOS		7/9	3/9
Podtyp wg AOTM		IIIB	IIID
Liczba ośrodków		1 ośrodek (Włochy)	Badanie wieloośrodkowe (Hiszpania, Włochy, Dania, Austria, Niemcy, Wielka Brytania)*
Metodyka	Typ badania	Badanie obserwacyjne, prospektywne, z równoległą grupą kontrolną, pacjenci włączani konsekwentnie	Pragmatyczne badanie obserwacyjne (<i>real-life study</i>), retrospektywne (<i>post-treatment surveillance</i>)
	Randomizacja	Brak; alokacja do grup na podstawie preferencji pacjenta	Brak; grupę kontrolną złożono z pacjentów, u których APO-CSI nie zastosowano z powodu braku refundacji
	Zasłepienie	Badanie otwarte (<i>open-label</i>), z zasłepieniem oceniającego	Nie zastosowano
	Hipoteza	Nie określono	Nie określono
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie dawki leków przeciwparkinsonowych (lewodopa) • Nasilenie objawów psychiatrycznych (BPRS) • Nasilenie depresji (BDI) • Nasilenie dyskinez (AIMS) • Zaburzenia funkcji poznawczych (MMSE) • Czas trwania stanów <i>off</i> • Zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) • Funkcje ruchowe (UPDRS-III) • Nasilenie powikłań ruchowych (UPDRS-IV) • Nasilenie objawów pozaruchowych (NMSS) • Jakość życia chorego na ChP (PDQ-8)
Analiza ITT		Zachowana w 1 roku obserwacji, nie zachowana w 2 roku obserwacji	Prawdopodobnie nie zachowana**
Utrata pacjentów z badania		Opisano; z obserwacji 2-letniej utracono ogółem 3 (10%) pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • grupa APO-CSI: 2 osoby, z powodu zgonu (n=1) i zakażenia guzka w miejscu wlewu (n=1); • grupa OTD: 1 osoba, z powodu zapalenia płuc. 	Nie podano informacji o pacjentach utraconych z obserwacji
Źródła finansowania		Brak informacji	Granty edukacyjne firm <i>Boehringer-Ingelheim, Britannia, UCB, Solvay</i> oraz towarzystwa naukowego <i>Parkinson's Disease Non-Motor Group</i>
Publikacje		<i>Di Rosa 2003</i> [14], <i>Morgante 2004</i> [15]	<i>Martinez-Martin 2011</i> [16]

* W publikacji nie podano liczby ośrodków; afiliacje autorów wskazują na 7 ośrodków, z 7 krajów europejskich;
** Ze względu na specyficzną metodykę badania – badanie retrospektywne, w którym nie ustalono wspólnego dla wszystkich pacjentów punktu czasowego obserwacji - trudno ocenić, czy przeprowadzona analiza spełnia kryteria reguły ITT; nie podano żadnych informacji dotyczących utraty pacjentów z obserwacji

Jakość badań włączonych do porównania jest zróżnicowana – badanie *Di Rosa 2003* zakwalifikowano do doniesień naukowych kategorii IIIB wg AOTM, a badanie *EUROPAR 2011* - IIID. Prospektywne badanie *Di Rosa 2003* otrzymało wyższą ocenę wiarygodności w skali NOS niż retrospektywne badanie *EUROPAR 2011* (odpowiednio 7 i 3 punkty na 9). Nieznaczące obniżenie oceny badania *Di Rosa 2003* wynika wyłącznie z niepodjęcia próby dopasowania kohort lub statystycznej korekty wpływu wyjściowego niezrównoważenia grup na wyniki, natomiast niższa ocena badania *EUROPAR 2011* wynika także z ograniczeń zastosowanej metody doboru grupy kontrolnej, braku szczegółowego opisu metod i źródeł informacji o leczeniu pacjentów i wynikach leczenia oraz informacji o utracie pacjentów z obserwacji; szczegółowe wyniki oceny w skali NOS zamieszczono w załączniku.

W systemie GRADE jakość danych pochodzących z badań *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2001* oceniono jako niską, ponieważ są to badania obserwacyjne, bez randomizacji. W obu badaniach oceniono punkty końcowe mające wagę krytyczną dla oceny skuteczności (czas trwania stanów *off*, nasilenie powikłań ruchowych i objawów pozaruchowych, ocena funkcji ruchowych, jakość życia) lub bezpieczeństwa ocenianego leczenia (ocena objawów psychiatrycznych, zaburzenia funkcji poznawczych, zdarzenia niepożądane) oraz wyniki o mniejszym znaczeniu dla oceny skuteczności ale związane z bezpieczeństwem i kosztami leczenia (dawki innych leków przeciwparkinsonowych).

Wiarygodność obu badań włączonych do porównania jest obniżona brakiem randomizacji i niską liczebnością prób, z drugiej jednak strony w kontekście bardzo niskiej liczebności docelowej populacji pacjentów (wskazanie „sieroce”) poziom dowodów naukowych należy uznać za możliwie wysoki. Przedstawiane wyniki zostały uzyskane w długoterminowej obserwacji, w reprezentatywnych próbach pacjentów, dobrze odzwierciedlających rzeczywistą populację chorych leczonych w europejskich ośrodkach (zwłaszcza pragmatyczne badanie *EUROPAR 2011*).

W publikacjach dla omawianych badań nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości ryzyka popełnienia we wnioskowaniu statystycznym błędu II rodzaju (β) dla któregośkolwiek z ocenianych wyników. Konsekwentnie, w żadnym z badań różnic międzygrupowych nie poddano testom statystycznym, skupiając się na ocenie istotności zmiany w okresie obserwacji względem wartości wyjściowej w każdej z grup (APO-CSI i OTD) odrębnie. Przyjęcie takiej metodyki wynikało prawdopodobnie z przewidywanej niskiej liczebności prób (nawet w badaniu wieloośrodkowym) – należy mieć na uwadze, że analizowane wskazanie zostało uznane za „rzadkie”, uzasadniające przyznanie statusu leku sierocemu (patrz: Analiza problemu decyzyjnego).

W niniejszej analizie, postępując zgodnie z Wytycznymi AOTM oszacowano wartości względnych i bezwzględnych parametrów EBM z wartościami 95% CI, należy jednak podkreślić, że przy tak małych próbach brak istotności statystycznej różnicy nie musi oznaczać braku rzeczywistej różnicy lecz może wynikać z braku wystarczającej mocy statystycznej.

6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do badań *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2011* włączono pacjentów z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których pomimo stosowanej farmakoterapii występowały ciężkie fluktuacje ruchowe. Poniżej przedstawiono zestawienie szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia.

Tabela 2.
Kryteria selekcji pacjentów do badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD

	<i>Di Rosa 2003</i>	<i>EUROPAR 2011</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie choroby Parkinsona w oparciu o kryteria Gelba i Gillmana z 1999 roku • Ciężkie powikłania - fluktuacje ruchowe – w wywiadzie* 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni w latach 2008-2009 w ośrodkach uczestniczących w badaniu • Rozpoznanie choroby Parkinsona w oparciu o kryteria <i>UK PD Brain Bank</i> z 1992 roku • Ciężkie dyskinezy i fluktuacje <i>on-off</i> nieodpowiadające na zmiany w dotychczasowym leczeniu
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Uczulenie na morfinę lub jej pochodne w wywiadzie • Psychoza indukowana farmakoterapią dopaminergiczną • Hipotonia ortostatyczna • Choroba płuc, wątroby lub układu krążenia • Ocena <24 w skali MMSE • Wiek ≥65 lat 	

* Wszyscy włączeni pacjenci byli leczeni lewodopą i innymi lekami przeciwparkinsonowymi i występowały u nich ciężkie fluktuacje ruchowe, więc przyjęto, że badanie spełnia przyjęte kryterium włączenia tj. występowanie fluktuacji ruchowych niewystarczająco kontrolowanych doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi

Kryteria włączenia chorych do badania pragmatycznego (*EUROPAR 2011*) były szerokie, umożliwiające włączenie pacjentów z fluktuacjami opornymi na leczenie bez względu na wiek i choroby współistniejące, natomiast populacja badania *Di Rosa 2003* była ograniczona do chorych młodszych (<65 rż.), w lepszym stanie fizycznym i psychicznym.

Do badań *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2011* włączono, odpowiednio, 30 (12 w grupie APO-CSI i 18 w grupie OTD) i 34 (po 17 w każdej z grup) chorych. Charakterystykę prób przedstawiono w tabeli poniżej. W publikacjach opisujących badanie *Di Rosa 2003* podano odrębnie charakterystykę próby pacjentów pozostających w obserwacji po pierwszym (ITT) i po drugim roku badania.

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa prób badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD

Parametr, średnia (SD) lub n (%)	Di Rosa 2003				EUROPAR 2011	
	Próba dostępna w 1. roku (ITT)		Próba dostępna w 2. roku		APO-CSI	OTD
	APO-CSI	OTD	APO-CSI	OTD		
Liczba pacjentów	12	18	10	17	17	17
Wiek [lata]	55 (9)	56 (18)	54 (9)	56 (8)	59,5 (11,7)	66,4 (7,0)
Czas trwania choroby [lata]	10,2 (3,1)	9,25 (2,5)	10,0 (3,0)	10,2 (0,25)	12,05 (4,0)	13,23 (4,7)
Stadium w skali H&Y	3,8 (0,5)	3,7 (0,6)	3,7 (0,5)	3,7 (0,6)	4†	3,9†
Sprawność ruchowa – UPDRS-III [pkt]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	36,94 (11,42)	20,06 (9,68)
Powikłania ruchowe – UPDRS-IV [pkt]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10,00 (6,43)	7,93 (5,43)
Czas trwania stanów off [łącznie liczba godz. dziennie]	5 (1,53)	6 (1,70)	5,0 (1,6)	6,5 (1,8)	b.d.	b.d.
Nasilenie dyskinez – AIMS [pkt]	7,7 (1,2)	7,9 (1,3)	7,7 (1,2)	7,7 (1,4)	b.d.	b.d.
Objawy pozaruchowe – NMSS [pkt]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	105,94 (65,43)	47,65 (43,40)
Funkcjonowanie poznawcze – MMSE [pkt]	b.d.	b.d.	27,6 (2,2)	27,5 (2,0)	b.d.	b.d.
Objawy psychiatryczne – BPRS [pkt]	27 (7,6)	26 (7,4)	28 (7,4)	26 (7,6)	b.d.	b.d.
Depresja – BDI [pkt]	21 (6,2)	19 (2,8)	22 (6,0)	20 (2,7)	b.d.	b.d.
Jakość życia – PDQ-8 [pkt]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	55,70 (19,80)	35,84 (23,10)

† - mediana

Grupy porównywane w badaniu *Di Rosa 2003* były wyjściowo zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych, zarówno w populacji ITT, jak i w grupie analizowanej w drugim roku obserwacji. Wyjściowe nasilenie ocenianych objawów w grupie APO-CSI i kontrolnej również było porównywalne.

Również w badaniu *EUROPAR 2011*, wg autorów badania, nie wystąpiły istotne różnice pomiędzy grupami pod względem wieku, płci ani czasu trwania choroby, niemniej można zauważyć, że średnia wieku w grupie kontrolnej była o blisko 7 lat wyższa niż w grupie APO-CSI, co może mieć pewien wpływ na oceniane wyniki. Jednocześnie autorzy odnotowali brak zrównoważenia wyjściowych wartości w skalach UPDRS-III, NMSS i PDQ-8 – średnie liczby punktów w wymienionych skalach były istotnie niższe w grupie kontrolnej, wskazując na lepszy stan pacjentów w tej grupie. Wyjściowe różnice występujące pomiędzy grupami działają zatem w większości na niekorzyść APO-CSI (konserwatywnie).

6.1.3. Charakterystyka interwencji

W obu badaniach włączonych do przeglądu systematycznego ocenianą interwencją było leczenie apomorfiną w ciągłych wlewach podskórnych (APO-CSI), w indywidualnie zoptymalizowanej dawce. Jednocześnie dotychczas otrzymywane leczenie konwencjonalne, składające się z lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych (doustnych; w badaniu *EUROPAR 2011* – również plastry transdermalne), mogło być kontynuowane, w dostosowanych dawkach.

W grupach kontrolnych (OTD) wyłącznie kontynuowano leczenie konwencjonalne, składające się z lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych (doustnych, w badaniu *EUROPAR 2011* – również plastry transdermalne).

Dane na temat stosowanych interwencji, zawarte w analizowanych publikacjach, wyszczególniono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD

Badanie	<i>Di Rosa 2003</i>	<i>EUROPAR 2011</i>
Postępowanie przed rozpoczęciem podawania apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Wieczorem w dniu poprzedzającym rozpoczęcie podawania apomorfiny stopniowo wycofano leczenie dopaminergiczne • Zastosowano premedykację domperidonem (60 mg dziennie) przez 3 dni • Następnie przeprowadzono test apomorfinowy w dawce 2 mg (bolus) s.c. 	b.d.
Ustalanie dawki progowej apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzję rozpoczęto w dawce 2 mg/godz. • W ciągu kilku kolejnych dni zwiększano dawkę apomorfiny i wznowiono podawanie lewodopy w niższej dawce – do uzyskania optymalnej odpowiedzi 	Wg standardowych, lokalnych protokołów, przyjętych w poszczególnych ośrodkach
Stosowana dawka apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Ostatecznie wszystkich pacjentów leczono apomorfiną w dawce 100 mg dziennie • Szybkość wlewu u poszczególnych pacjentów wahała się w zakresie 6-8 mg/godz. 	b.d.
Sposób podania apomorfiny	Ciągły wlew podskórny (brak danych o czasie trwania wlewów)	Ciągły wlew podskórny, 12-16 godz. dziennie
OTD	Kontynuowano standardowe doustne leczenie dopaminergiczne z zastosowaniem lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych.	Stosowano najlepszą terapię konwencjonalną, z zastosowaniem lewodopy i innych leków dopaminergicznych (doustnych i plastrów transdermalnych).
Okres leczenia	1-2 lat	Średnia (SD): 12,5 (11,5) mies.

Doustne leczenie dopaminergiczne było stosowane w obu grupach (APO-CSI i OTD) i w obu grupach mogło być modyfikowane w czasie trwania badania, z tym, że w grupach APO-CSI zmiany polegały zasadniczo na obniżeniu a w grupach kontrolnych – na zwiększeniu dawek stosowanych leków.

Szczegółowe porównanie dawek stosowanych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji – dawki stosowanych leków; APO-CSI vs OTD

Lek		Di Rosa 2003				EUROPAR 2011	
		Próba dostępna w 1. roku (ITT)		Próba dostępna w 2. roku		APO-CSI	OTD
		APO-CSI	OTD	APO-CSI	OTD		
Apomorfina	[mg/dzień]	100	0	100	0	b.d.	b.d.
	[mg/godz.]	6-8	0	6-8	0	b.d.	b.d.
Lewodopa [mg/dzień]†	Wyjściowo	775 (248,64)	750 (239,46)	780 (248)	760 (238)	b.d.	b.d.
	1 rok	350 (125,83)	850 (283,25)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	2 rok	b.d.	b.d.	370 (125)	900 (285)	b.d.	b.d.
Leki dopaminergiczne (LDE)* [mg/dzień]	Wyjściowo	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1077,81 (446,26)	1028,18 (388,76)
	Średnio 1 rok	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	458,75 (282,29)	1154,54 (407,09)
Domperrydon [mg/dzień x dni]		60 x 3	0 x 0	60 x 3	0 x 0	b.d.	b.d.

† Średnia (SD); * Z wyłączeniem apomorfiny

Wyjściowo u pacjentów w porównywanych grupach stosowano porównywalne dawki lewodopy/leków dopaminergicznych. Zmiany dawkowania, zachodzące w okresie obserwacji, analizowano w dalszej części opracowania również jako punkt końcowy skuteczności.

6.1.4. Punkty końcowe

W badaniach włączonych do porównania oceniano wpływ apomorfiny na poprawę w zakresie funkcji i powikłań ruchowych, objawy pozaruchowe, funkcjonowanie poznawcze i objawy psychiatryczne oraz zużycie lewodopy lub innych leków przeciwparkinsonowych. W każdym z badań wzięto jednak pod uwagę inne punkty końcowe.

W badaniu *Di Rosa 2003* oceniono czas trwania stanów *off*, nasilenie dyskinez w skali AIMS, nasilenie objawów psychiatrycznych w skali BPRS, nasilenie depresji w skali BDI, zaburzenia funkcjonowania poznawczego w skali MMSE, zmiany dawki lewodopy oraz zdarzenia niepożądane. W badaniu *EUROPAR 2011* zbadano zmiany w zakresie funkcji (UPDRS-III) i powikłań (UPDRS-IV) ruchowych, nasilenie objawów pozaruchowych w skali NMSS, jakość życia chorego związaną z objawami choroby Parkinsona w kwestionariuszu PDQ-8 oraz zmiany dawki lewodopy i leków dopaminergicznych, wyrażone równoważnikiem dawki lewodopy (LDE).

Nie wyodrębniano pierwszorzędowych punktów końcowych.

W obu badaniach skoncentrowano się na analizie wielkości zmiany każdego ocenianego parametru, jaka zaszła w okresie obserwacji (leczenia APO-CSI lub OTD) względem wartości

wyjściowej. Analizowano wielkość i istotność statystyczną zmian, jakie zaszły w okresie obserwacji, odrębnie w ramach grup APO-CSI i OTD.

W żadnym z badań nie przeprowadzono statystycznej analizy różnic międzygrupowych (APO-CSI vs OTD), poprzestając na jakościowym zestawieniu informacji. W związku w niniejszym przeglądzie systematycznym o istotności statystycznej różnic międzygrupowych wnioskowano na podstawie oszacowanych parametrów różnic międzygrupowych z 95% CI.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje i sposób oceny punktów końcowych ocenionych w badaniach włączonych do porównania oraz statystykę zastosowaną przez autorów analizy w prezentacji wyników w dostępnych publikacjach.

Opis metod oceny wyników leczenia, z uwzględnieniem rekomendacji towarzystw naukowych odnoszących się do wyboru narzędzi oceny (skala, kwestionariuszy), przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; APO-CSI vs OTD

Punkt końcowy	Di Rosa 2003		EUROPAR 2011	
	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Czas trwania stanów off	<ul style="list-style-type: none"> Łączna liczba godzin trwania stanów off w okresie czuwania, dziennie Czas trwania stanów off rejestrowano metodą dzienniczków pacjenta Pomiar: wyjściowo (okres co najmniej tygodnia przed rozpoczęciem badanego leczenia), po roku, po 2 latach 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-
Funkcje ruchowe	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali UPDRS-III Pomiar: wyjściowo, w okresie obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie średnia (SD) zmiana* w grupie APO-CSI zmiana względna** w grupie APO-CSI wielkość efektu (zmiany)*** w grupie APO-CSI standaryzowana średnia zmian† w grupie APO-CSI % pacjentów w grupie APO-CSI, u których odnotowano poprawę, brak zmiany i pogorszenie % pacjentów w grupie APO-CSI, u których wystąpiła poprawa >1 SEM NNT dla uzyskania poprawy w grupie APO-CSI†† różnica międzygrupowa: opisowo
Powikłania ruchowe	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali UPDRS-IV Pomiar: wyjściowo, w okresie obserwacji 	-
Nasilenie dyskinez	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali AIMS Pomiar: wyjściowo, po roku, po 2 latach 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-
Nasilenie objawów pozaruchowych	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali NMSS (wynik ogólny) Liczba punktów w 9 domenach NMSS: <ul style="list-style-type: none"> układ krążenia sen nastrój/apatia sprostreganie uwaga żołądek i jelita układ moczowy 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie średnia (SD) zmiana* w grupie APO-CSI zmiana względna** w grupie APO-CSI wielkość efektu (zmiany)*** w grupie APO-CSI standaryzowana średnia zmian† w grupie APO-CSI % pacjentów w grupie APO-CSI, u których odnotowano poprawę, brak zmiany i pogorszenie % pacjentów w grupie APO-CSI, u których wystąpiła poprawa >1 SEM

Di Rosa 2003		EUROPAR 2011	
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny
			Sposób przedstawienia wyników
			<ul style="list-style-type: none"> NNT dla uzyskania poprawy w grupie APO-CSI^{††} <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo
Zaburzenia funkcjonowania poznawczego	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali MMSE Pomiar: wyjściowo, po 2 latach 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo 	-
Nasilenie objawów psychiatrycznych	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali BPRS Pomiar: wyjściowo, po roku, po 2 latach 	-	-
Nasilenie depresji	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali BDI Pomiar: wyjściowo, po roku, po 2 latach 	-	-
Jakość życia	-	-	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie średnia (SD) zmiana* w grupie APO-CSI zmiana względna** w grupie APO-CSI wielkość efektu (zmiany)*** w grupie APO-CSI standaryzowana średnia zmiana w grupie APO-CSI % pacjentów w grupie APO-CSI, u których odnotowano poprawę, brak zmiany i pogorszenie % pacjentów w grupie APO-CSI, u których wystąpiła poprawa > 1 SEM NNT dla uzyskania poprawy w grupie APO-CSI^{††} <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo
Zmniejszenie dawek leków p/parkinsonowych	<ul style="list-style-type: none"> Dzienna dawka lewodopy [mg/d] Pomiar: wyjściowo, po roku, po 2 latach 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali PDQ-8, oceniającej jakość życia z chorobą Parkinsona Pomiar: wyjściowo, w okresie obserwacji
			<ul style="list-style-type: none"> Dzienna dawka lewodopy i leków dopaminergicznych, wyrażona jako równoważnik dawki lewodopy (LDE) [mg/d] Pomiar: wyjściowo, w okresie obserwacji
			<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo

* Różnica pomiędzy średnią wyników w okresie obserwacji a średnią wyników wyjściowych w grupie

** Zmiana względna (RC – relative change) = średnia zmiana w grupie x 100 / średnia wyników w okresie obserwacji

*** Wielkość efektu (ES – effect size) = średnia zmiana w grupie / SD średniej wyników wyjściowych w grupie

† Standaryzowana średnia zmiana (SRM – standardized response mean) = średnia zmiana w grupie / SD średniej zmiany w grupie

†† NNT dla grupy = 1/% pacjentów, u których uzyskano poprawę > 1 SEM w grupie [nie należy mylić ze zwykle liczonym NNT dla efektów międzygrupowych]

6.1.5. Heterogeniczność

Heterogeniczność metodologiczna

Badania włączone do porównania APO-CSI vs OTD są obserwacyjnymi badaniami porównawczymi bez randomizacji ale zostały przeprowadzone w odmiennej metodyce. Do badania *Di Rosa 2003* pacjentów włączano prospektywnie i w obu grupach interwencyjnych prowadzono leczenie i obserwację każdego pacjenta w jednakowym czasie; odnotowywano również przypadki utraty pacjentów z badania. Retrospektywne badanie *EUROPAR 2011* bazowało w większym stopniu na lokalnej praktyce klinicznej, zróżnicowanej pomiędzy poszczególnymi ośrodkami uczestniczącymi w badaniu, w związku z czym analizowane wyniki stanowią wypadkową rezultatów uzyskanych u pacjentów leczonych i obserwowanych w różnych okresach; przy takiej metodyce badania trudno ocenić kompletność obserwacji, jak również zgodność analizy z regułą ITT.

Stwierdzona heterogeniczność metodologiczna może wpływać na notowane wyniki, wobec czego wynik uśredniony w ramach metaanalizy nie byłby miarodajnym wskaźnikiem rzeczywistego efektu leczenia.

Heterogeniczność kliniczna

Liczebność rozpatrywanych prób była porównywalna i wynosiła ok. 30 chorych. Do każdego z badań włączono pacjentów z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których pomimo stosowanej farmakoterapii występowały ciężkie fluktuacje ruchowe. Badania różnią się jednak szczegółowymi kryteriami włączenia: do badania *EUROPAR 2011* pacjentów włączano bez względu na wiek i choroby współistniejące, natomiast populacja badania *Di Rosa 2003* była ograniczona do chorych młodszych (<65 r.), w lepszym stanie fizycznym i psychicznym.

Różnice w kryteriach włączenia przełożyły się na różnice w charakterystyce prób – przeciętny pacjent uczestniczący w badaniu *EUROPAR 2011* był starszy i dłużej chorujący niż w próbie *Di Rosa 2003* (porównanie innych charakterystyk jest trudne ze względu na podanie odmiennych parametrów w publikacjach opisujących omawiane badania).

Stwierdzona heterogeniczność kliniczna może wpływać na notowane wyniki, wobec czego wynik uśredniony w ramach metaanalizy nie byłby miarodajnym wskaźnikiem oczekiwanego efektu.

Ponadto w badaniach *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2011* oceniono inne punkty końcowe, w związku z czym wykonanie metaanaliz nie byłoby możliwe.

W odniesieniu do heterogeniczności zastosowanych interwencji leczniczych – w obu badaniach chorych w grupach APO-CSI leczono apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (dotychczasowe leczenie konwencjonalne było kontynuowane w zmienionych dawkach), a w grupach kontrolnych kontynuowano leczenie standardowe lekami doustnymi (w badaniu *EUROPAR 2011* – również transdermalne), z możliwością dalszej optymalizacji. Ze względu na ograniczone dane w publikacjach (szczególnie z badania *EUROPAR 2011*) nie jest możliwe precyzyjne porównanie badań w zakresie szczegółów interwencji – średnich dawek, przeciętnego czasu trwania wlewu dziennie i leków stosowanych w ramach terapii konwencjonalnej.

Wnioski

Ze względu na znaczną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do porównania APO-CSI vs OTD, w szczególności - brak wspólnych punktów końcowych, wykonanie ilościowych metaanaliz w analizie efektywności klinicznej nie było zasadne ani możliwe.

6.1.6. Skuteczność

6.1.6.1. Czas trwania stanów off

Czas trwania stanów off (średnia łączna liczba godzin trwania stanów off w okresie czuwania) oceniono w badaniu *Di Rosa 2003*. W ocenie zastosowano metodę dzienniczków pacjenta. Stosowanie dzienniczków pacjenta należy do metod rekomendowanych przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* do oceny fluktuacji ruchowych, w tym stanów off, u pacjentów z chorobą Parkinsona [8]. Wyniki uzyskane po 1. i 2. latach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Czas trwania stanu off [godz.] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
1 rok	APO-CSI	12	5 (1,53)	2 (0,40)	-3,00 (1,26); p<0,01	-3,50 (-4,4; -2,6)
	OTD	18	6 (1,70)	6,5 (1,51)	0,50 (1,15); ns	
2 lata	APO-CSI	10	5,0 (1,6)	2,0 (0,5)	-3,00 (1,27); p<0,01	-3,20 (-4,2; -2,2)
	OTD	17	6,5 (1,8)	6,7 (1,8)	0,20 (1,27); ns	

Wyniki odnotowane w 1. i 2. roku obserwacji wskazują, że APO-CSI istotnie skraca czas trwania stanów off o średnio 3 godziny, czyli o 60%, względem wartości wyjściowej (p<0,01). Czas trwania stanów off w grupie leczonej OTD w tym czasie uległ wydłużeniu o 8 i 3% (odpowiednio w 1. i 2. roku obserwacji; zmiany nieistotne statystycznie).³ Wielkość zmiany procentowej w grupie APO-CSI świadczy również o klinicznej istotności obserwowanej poprawy.

Oszacowane na podstawie danych z badania średnie różnice zmian wskazują, że zastosowanie APO-CSI istotnie skuteczniej skraca czas trwania stanów off, średnio o 3,5 godz. więcej (95% CI: -

³ W publikacji źródłowej podano inne wartości zmian procentowych, jednak w niniejszej analizie zmiany procentowe obliczono w każdym przypadku wg standardowego wzoru, tj. [(średnia końcowa – średnia wyjściowa)/średnia wyjściowa]*100%; zmiany przeliczone w ten sposób na podstawie innych badań uwzględnionych w analizie klinicznej nie wykazują rozbieżności względem wyników podanych w publikacjach, więc przyczyną rozbieżności w przypadku badania *Di Rosa 2003* jest prawdopodobnie zastosowanie innej (błędnej) formuły obliczania zmiany procentowej przez autorów tego badania

4,4; -2,6) po roku i o 3,20 godz. (95% CI: -4,4; -2,2) po 2 latach leczenia, w porównaniu z kontynuacją OTD bez apomorfiny. Różnice są istotne statystycznie.

6.1.6.2. Funkcje ruchowe

Funkcje ruchowe w III części skali UPDRS (UPDRS-III) oceniono w badaniu *EUROPAR 2011*, po przeciętnie rocznym okresie leczenia. Kwestionariusz UPDRS należy do podstawowych skal stosowanych w ocenie objawów choroby Parkinsona, a część III (ocena sprawności ruchowej) należy do skal sugerowanych przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* do stosowania w ocenie fluktuacji ruchowych [8]. Większa liczba punktów w tej skali oznacza gorszą sprawność ruchową.

Tabela 8.
Ocena funkcji ruchowych w skali UPDRS-III [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku;
APO-CSI vs OTD (*EUROPAR 2011*)

Okres obserwacji [średnia (SD)]	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
1,04 (0,96) roku	APO-CSI	17	36,94 (11,42)	15,35 (8,21)	-21,59 (9,65); p=0,0003	-20,88 (-27,7; -14,0)
	OTD	17	20,06 (9,68)	19,35 (12,80)	-0,71 (10,81); ns	

W okresie obserwacji odnotowano istotną statystycznie ($p=0,0003$) poprawę sprawności ruchowej, o średnio 22 punkty w skali UPDRS-III, w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Oszacowana różnica średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD [MD=-20,88 (95% CI: -27,7; -14,0)] jest istotna statystycznie, na korzyść APO-CSI. Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy.

6.1.6.3. Powikłania ruchowe

Powikłania ruchowe w IV części skali UPDRS (UPDRS-IV) oceniono w badaniu *EUROPAR 2011*, po przeciętnie rocznym okresie leczenia. Kwestionariusz UPDRS należy do podstawowych skal stosowanych w ocenie objawów choroby Parkinsona, a część IV (powikłania ruchowe) należy do skal sugerowanych przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* do stosowania w ocenie fluktuacji ruchowych i dyskinez [8]. Większa liczba punktów w tej skali oznacza większe nasilenie powikłań ruchowych.

Tabela 9.
Ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku; APO-CSI vs OTD (EUROPAR 2011)

Okres obserwacji [średnia (SD)]	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
1,04 (0,96) roku	APO-CSI	17	10,00 (6,43)	3,53 (3,52)	-6,47 (4,91); 0,0003	-5,54 (-8,6; -2,5)
	OTD	17	7,93 (5,43)	7,00 (4,46)	-0,93 (4,20); ns	

W okresie obserwacji odnotowano istotną statystycznie ($p=0,0003$) poprawę w zakresie powikłań ruchowych, o średnio 6,5 punktu w skali UPDRS-IV, w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Oszacowana różnica średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD [MD=-5,54 (95% CI: -8,6; -2,5)] jest istotna statystycznie, na korzyść APO-CSI. Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy.

6.1.6.4. Nasilenie dyskinez

Nasilenie ruchów mimowolnych (dyskinez) w skali AIMS oceniono w badaniu *Di Rosa 2003*. Wyniki uzyskane po 1. i 2. latach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Skala AIMS jest narzędziem rekomendowanym przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* do stosowania w ocenie dyskinez [9]. Wyższa liczba punktów w skali AIMS oznacza większe nasilenie dyskinez.

Tabela 10.
Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (Di Rosa 2003)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
1 rok	APO-CSI	12	7,7 (1,2)	4 (0,6)	-3,70 (0,85); $p<0,01$	-3,80 (-4,4; -3,2)
	OTD	18	7,9 (1,3)	8 (1,3)	0,10 (0,92); ns	
2 lata	APO-CSI	10	7,7 (1,2)	4,0 (0,6)	-3,70 (0,85); $p<0,01$	-3,90 (-4,6; -3,2)
	OTD	17	7,7 (1,4)	7,9 (1,6)	0,20 (1,08); ns	

W okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie ($p<0,01$) zmniejszenie nasilenia dyskinez, o średnio 3,7 punkty w skali AIMS w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Oszacowane różnice średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD po roku [MD=-3,80 (95% CI: -4,4; -3,2)] i po dwóch latach leczenia [MD=-3,90 (95% CI: (-4,6; -3,2))] są istotne statystycznie,

na korzyść APO-CSI. Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy.

6.1.6.5. Nasilenie objawów pozaruchowych

Nasilenie objawów pozaruchowych w skali NMSS oceniono w badaniu *EUROPAR 2011*, po przeciętnie rocznym okresie leczenia. Większa liczba punktów w tej skali oznacza większe nasilenie objawów pozaruchowych choroby Parkinsona.

Tabela 11.
Ocena objawów pozaruchowych w skali NMSS [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku;
APO-CSI vs OTD (*EUROPAR 2011*)

Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
NMSS – wynik ogólny						
NMSS total score	APO-CSI	17	105,94 (65,43)	56,94 (45,39)	-49,00 (36,62); p=0,0003	-53,35 (-74,0; -32,7)
	OTD	17	47,65 (43,40)	52,00 (37,65)	4,35 (23,45); ns	
NMSS – wyniki w poszczególnych domenach						
Układ krążenia	APO-CSI	17	4,65 (5,63)	2,76 (3,51)	-1,89 (3,71); p=0,03	-1,78 (-3,8; 0,2)
	OTD	17	1,29 (2,97)	1,18 (2,90)	-0,11 (2,01); ns	
Sen	APO-CSI	17	22,06 (11,47)	10,71 (9,63)	-11,35 (6,93); p=0,0003	-11,12 (-15,5; -6,8)
	OTD	17	12,29 (9,58)	12,06 (9,32)	-0,23 (6,01); ns	
Nastroj /apatia	APO-CSI	17	22,76 (19,85)	11,29 (13,04)	-11,47 (10,9); p=0,0005	-11,18 (-16,9; -5,4)
	OTD	17	8,35 (10,33)	8,06 (8,78)	-0,29 (5,27); ns	
Spostrzeganie	APO-CSI	17	4,59 (6,92)	1,88 (3,35)	-2,71 (5,19); p=0,04	-3,07 (-6,4; 0,2)
	OTD	17	2,23 (5,03)	2,59 (6,26)	0,36 (4,56); ns	
Uwaga	APO-CSI	17	12,82 (9,62)	8,71 (7,75)	-4,11 (7,31); p=0,006	-5,29 (-10,0; -0,6)†
	OTD	17	6,00 (8,40)	7,18 (7,76)	1,18 (6,64); ns	

Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
Żołądek i jelita	APO-CSI	17	7,35 (7,35)	4,41 (5,11)	-2,94 (3,77); p=0,002	-4,12 (-6,4; -1,8)
	OTD	17	5,94 (5,97)	7,12 (6,49)	1,18 (3,12); ns	
Układ moczowy	APO-CSI	17	10,70 (8,93)	5,71 (6,72)	-4,99 (5,26); p=0,001	-6,93 (-9,7; -4,2)
	OTD	17	4,29 (3,57)	6,23 (4,26)	1,94 (2,50); ns	
Aktywność seksualna	APO-CSI	17	2,53 (5,96)	2,00 (3,94)	-0,53 (2,50); ns	-0,70 (-2,2; 0,8)
	OTD	17	3,12 (6,58)	3,29 (6,12)	0,17 (1,98); ns	
Inne (różne)	APO-CSI	17	18,47 (14,54)	9,47 (9,70)	-9,00 (10,8); p=0,0003	-9,17 (-14,7; -3,6)
	OTD	17	4,12 (5,67)	4,29 (5,55)	0,17 (4,56); ns	

† Wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji (przy $r=0,3$ 95% CI zawiera 0)

W okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie ($p=0,0003$) zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych choroby Parkinsona, o średnio 49 punktów w skali NMSS (wynik ogólny) w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Istotna statystycznie poprawa u pacjentów leczonych APO-CSI wystąpiła w 9 na 10 podskal AIMS, oceniających objawy ze strony układu krążenia, snu, nastroju, spostrzegania, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz innych (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości).

Oszacowane różnice średnich zmian pomiędzy grupami APO-CSI i OTD potwierdziły statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD w ogólnym zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych [MD=-53,35 (95% CI: -74,0; -32,7)], jak również w większości domen tej skali: snu, nastroju, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz „innych” (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości). Wielkość zmiany wyniku ogólnego w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy.

Ponadto autorzy badania poddali szczegółowej analizie statystycznej zmianę punktacji w poszczególnych pytaniach skali NMSS (odnoszących się do poszczególnych objawów pozaruchowych) i stwierdzili istotną statystycznie poprawę względem pomiaru wyjściowego w grupie APO-CSI w ocenie 23 na 30 objawów. Nie odnotowano istotnego statystycznie pogorszenia żadnego z objawów.

6.1.6.6. Zaburzenia funkcji poznawczych

Ocenę funkcji poznawczych w skali MMSE przeprowadzono w badaniu *Di Rosa 2003*. Wyniki uzyskane po 2. latach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (nie opublikowano wyniku z rocznej obserwacji). Wyższy wynik w skali MMSE oznacza lepszą sprawność umysłową. Wynik <24 punktów (na 30 możliwych) wskazuje na otępienie.

Tabela 12.
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt] w okresie obserwacji 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
2 lata	APO-CSI	10	27,6 (2,2)	27,4 (2,1)	-0,20 (1,52); ns	0,10 (-1,1; 1,3)
	OTD	17	27,5 (2,0)	27,2 (2,0)	-0,30 (1,41); ns	

W okresie obserwacji nie odnotowano istotnych zmian stanu umysłowego, mierzonych skalą MMSE, w żadnej z grup pacjentów włączonych do badania. Oszacowana różnica średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD [MD=0,10 (95% CI: -1,1; 1,3)] jest nieistotna statystycznie.

6.1.6.7. Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych

Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS oceniono w badaniu *Di Rosa 2003*. Wyniki uzyskane po 1. i 2. latach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Skala BPRS jest narzędziem rekomendowanym przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* do stosowania w ocenie objawów psychotycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona [10]. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów neuropsychiatrycznych.

Tabela 13.
Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS [pkt] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
1 rok	APO-CSI	12	27 (7,6)	25 (7,8)	-2 (5,45); ns	-1,00 (-4,9; 2,9)
	OTD	18	26 (7,4)	25 (7,4)	-1 (5,23); ns	

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
2 lata	APO-CSI	10	28,0 (7,4)	26,5 (7,3)	-1,5 (5,20); ns	-1,50 (-5,6; 2,6)
	OTD	17	26,0 (7,6)	26,0 (7,1)	0,0 (5,22); ns	

W okresie obserwacji nie odnotowano istotnych zmian nasilenia objawów neuropsychiatrycznych, ocenianych w skali BPRS, w żadnej z grup pacjentów włączonych do badania. Oszacowane różnice średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD po pierwszym [MD=-1,00 (95% CI: -4,9; 2,9)] i po drugim [MD=-1,50 (95% CI: -5,6; 2,6)] roku leczenia są nieistotne statystycznie.

6.1.6.8. Nasilenie depresji

Ocenę nasilenia depresji w skali BDI przeprowadzono w badaniu *Di Rosa 2003*. Wyniki uzyskane po 1. i 2. latach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Skala BDI jest narzędziem walidowanym i należy do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej skal samooceny objawów depresji, również u pacjentów z chorobą Parkinsona. Skala ta uzyskała pozytywną rekomendację *International Parkinson and Movement Disorder Society* do oceny nasilenia objawów depresji, w tym monitorowania zmian objawów, u osób z ChP [11]. Wyższa liczba punktów w skali BDI oznacza większe nasilenie objawów depresji.

Tabela 14.
Nasilenie depresji w skali BDI [pkt] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
1 rok	APO-CSI	12	21 (6,2)	10 (2,6)	-11,00 (4,58); p<0,001	-12,00 (-14,8; -9,2)
	OTD	18	19 (2,8)	20 (2,8)	1,00 (1,98); ns	
2 lata	APO-CSI	10	22,0 (6,0)	10,0 (2,6)	-12,00 (4,4); p<0,001	-13,00 (-15,9; -10,1)
	OTD	17	20 (2,7)	21 (2,8)	1,00 (1,95); ns	

W okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie (p<0,001) ograniczenie objawów depresji, o średnio 11 i 12 punktów, odpowiednio po roku i 2 latach leczenia, w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Oszacowane różnice średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD po roku [MD=-12,00 (95% CI: -14,8; -9,2)] i po dwóch latach leczenia [MD=-13,00 (95% CI: (-15,9; -10,1))] są istotne statystycznie, na korzyść APO-CSI.

Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy. Wydaje się również, że wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów depresji pośrednio potwierdza istotność kliniczną poprawy w zakresie innych parametrów skuteczności, takich jak skrócenie czasu w stanie off.

6.1.6.9. Jakość życia

W badaniu *EUROPAR 2011* oceniono jakość życia z chorobą Parkinsona w skali PDQ-8, po przeciętnie rocznym okresie leczenia. Większa liczba punktów w tej skali oznacza wyższą jakość życia. Skala PDQ-8 jest narzędziem walidowanym, rekomendowanym przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* do stosowania w ocenie jakości życia osób z chorobą Parkinsona [12].

Tabela 15.
Jakość życia w skali PDQ-8 [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku; APO-CSI vs OTD (*EUROPAR 2011*)

Okres obserwacji [średnia (SD)]	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
1,04 (0,96) roku	APO-CSI	17	55,70 (19,80)	32,35 (21,54)	-23,35 (17,75); p=0,001	-32,36 (-44,4; -20,3)
	OTD	17	35,84 (23,10)	44,85 (17,57)	9,01 (18,10); p=0,02	

W okresie obserwacji odnotowano istotną statystycznie ($p=0,001$) poprawę jakości życia w skali PDQ-8, o średnio 23 punkty w grupie APO-CSI. Jednocześnie w grupie OTD nastąpiło istotne statystycznie ($p=0,02$) pogorszenie jakości życia, o średnio 9 punktów. Oszacowana różnica średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD potwierdziła statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD pod względem zmiany jakości życia leczonych pacjentów [MD=-32,36 (95% CI: -44,4; -20,3)].

Wielkość zmiany w grupie APO-CSI świadczy ponadto o klinicznej istotności obserwowanej poprawy. Poprawa jakości życia chorych świadczy także o istotności klinicznej poprawy w zakresie innych punktów końcowych skuteczności terapii.

6.1.6.10. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych

Średnie dzienne dawki leków przeciwparkinsonowych przed rozpoczęciem testowanego leczenia oraz w okresie obserwacji, zostały opublikowane w każdym z badań włączonych do analizowanego porównania. W badaniu *Di Rosa 2003* podano dzienne dawki lewodopy, natomiast w badaniu *EUROPAR 2011* – dawki leków przeciwparkinsonowych wyrażone jako równoważnik dawki lewodopy (LDE).

Tabela 16.
Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych w okresie obserwacji 1-2 lat; APO-CSI vs OTD
(Di Rosa 2003, EUROPAR 2011)

Badanie /okres obserwacji	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
<i>Di Rosa 2003</i> /1 rok	Dawka lewodopy [mg/d]	APO-CSI	12	775 (248,64)	350 (125,83)	-425 (175,29); p<0,01	-525 (-657,2; -392,8)
		OTD	18	750 (239,46)	850 (283,25)	100 (189,29); p<0,01	
<i>Di Rosa 2003</i> /2 lata	Dawka lewodopy [mg/d]	APO-CSI	10	780 (248)	370 (125)	-410 (175,01); p<0,01	-550 (-691,2; -408,8)
		OTD	17	760 (238)	900 (285)	140 (190,06); p<0,01	
<i>EUROPAR 2011</i> /średnio 1 rok	LDE [mg/d]	APO-CSI	17	1077,81 (446,26)	458,75 (282,29)	-619,06 (298,44); p<0,0001	-745,42 (-940,0; -550,9)
		OTD	17	1028,18 (388,76)	1154,54 (407,09)	126,36 (280,09); p=0,001	

W obu badaniach wdrożenie leczenia APO-CSI wiązało się z istotnym zmniejszeniem dawki leków przeciwparkinsonowych. W badaniu *Di Rosa 2003* średnia dzienna dawka lewodopy w grupie APO-CSI została zmniejszona o 425 mg w rocznym ($p<0,01$) i o 410 mg w 2-letnim ($p<0,01$) okresie obserwacji. W tym samym czasie u pacjentów w grupie OTD dawki zwiększono, odpowiednio, o 100 ($p<0,01$) i o 140 ($p<0,01$) mg. W badaniu *EUROPAR 2011*, w przeciętnie rocznym okresie obserwacji, średnia dzienna LDE u leczonych APO-CSI uległa zmniejszeniu o 619 mg ($p<0,0001$), podczas gdy w grupie OTD – wzrosła o 126 mg ($p=0,001$).

Obliczone na podstawie opisanych wyżej wyników badań średnie różnice zmian potwierdzają istotną statystycznie przewagę APO-CSI nad OTD pod względem ograniczenia stosowania leków.

Należy podkreślić, że wyniki w zakresie wcześniej przeanalizowanych, istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. istotne skrócenie czasu trwania stanów *off*, poprawa sprawności ruchowej (UPDRS-III), ograniczenie powikłań ruchowych (UPDRS-IV), zmniejszenie nasilenia dyskinez (AIMS), zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych (NMSS), poprawa jakości życia (PDQ-8) i zmniejszenie nasilenia objawów depresji (BDI), pokazują, że raportowane, istotne zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych w grupach APO-CSI nie wpłynęło negatywnie na kontrolę objawów choroby Parkinsona, podczas gdy w grupach OTD wyniki leczenia były gorsze, pomimo istotnego zwiększenia dawek.

6.1.7. Bezpieczeństwo

Informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych (w zakresie nieobjętym wynikami oceny w skalach i kwestionariuszach, raportowanymi w części dotyczącej skuteczności), jakie wystąpiły w czasie trwania badania, podano wyłącznie w publikacjach z badania *Di Rosa 2003*.

6.1.7.1. Zgon

W tabeli poniżej zestawiono zgony w okresie obserwacji 1 i 2 lat, raportowane w badaniu *Di Rosa 2003*.

Tabela 17.
Zgony w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Zdarzenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Zgon, bez względu na przyczynę	1 rok	APO-CSI	12	0 (0)	n.d.	n.d.
		OTD	18	0 (0)		
	2 lata	APO-CSI	12	1 (8,3)	12,18 (0,22; 665,65)†	n.d.
		OTD	18	0 (0)		

† Obliczono metodą Peto

W 2-letniej obserwacji odnotowano 1 zgon w grupie APO-CSI. Pacjent zmarł po 18 miesiącach od rozpoczęcia udziału w badaniu w wyniku powikłań złamania szyjki kości udowej.

Iloraz szans zgonu w dwuletniej obserwacji nie jest istotny statystycznie (w 1. roku zgony nie wystąpiły, w związku z tym nie szacowano wartości OR).

6.1.7.2. Zapalenie płuc

W badaniu *Di Rosa 2003* podano liczbę przypadków zapalenia płuc, stanowiącego przyczynę wycofania pacjenta z badania.

Tabela 18.
Zapalenie płuc w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Zdarzenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Zapalenie płuc, będące przyczyną wycofania z badania	1 rok	APO-CSI	12	0 (0)	n.d.	n.d.
		OTD	18	0 (0)		

Zdarzenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
	2 lata	APO-CSI	12	0 (0)	0,19 (0,00; 10,32)†	n.d.
		OTD	18	1 (5,6)		

† Obliczono metodą Peto

W ciągu 2 lat odnotowano jeden przypadek wycofania z badania *Di Rosa 2003*, wśród pacjentów z grupy OTD. Jako przyczynę podano zapalenie płuc. Iloraz szans przerwania leczenia z powodu wystąpienia zapalenia płuc nie był istotny statystycznie.

6.1.7.3. Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu

W badaniu *Di Rosa 2003* oceniono liczbę pacjentów, u których wystąpiły miejscowe zdarzenia niepożądane w postaci guzków podskórnych w miejscu wlewu. Ponadto zakażenie guzka w miejscu wlewu podano wśród przyczyn wycofania z badania.

Tabela 19.
Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Zdarzenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNT
Guzki podskórne	1 rok	APO-CSI	12	5 (41,7)	27,13 (1,74; ∞)	3 (2; 6)
		OTD	18	0 (0)		
	2 lata	APO-CSI	10	10 (100)	62,14 (12,71; 303,89)†	1 (1; 2)
		OTD	17	0 (0)		
Zakażenie guzka, będące przyczyną wycofania z badania	1 rok	APO-CSI	12	0 (0)	n.d.	n.d.
		OTD	18	0 (0)		
	2 lata	APO-CSI	11	1 (9,1)	12,75 (0,23; 705,29)†	n.d.
		OTD	17	0 (0)		

† Obliczono metodą Peto

W raporcie z pierwszego roku obserwacji z badania *Di Rosa 2003* odnotowano wystąpienie małych, swędzących guzków podskórnych w miejscu wlewu u 5 pacjentów leczonych APO-CSI. W obserwacji 2-letniej guzki występowały u wszystkich pacjentów kontynuujących leczenie

apomorfiną. Rozcieńczenie apomorfiny do stężenia 5 mg/ml i zastosowanie maści steroidowej pozwoliło na zminimalizowanie tego powikłania. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie APO-CSI, z wyjątkiem jednego chorego, u którego doszło do zakażenia guzka w miejscu wlewu (pacjent nie brał dalej udziału w badaniu).

Obliczony iloraz szans wystąpienia guzków podskórnych wskazuje na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tego powikłania u leczonych APO-CSI u leczonych APO-CSI względem OTD w rocznym [OR=27,13 (95% CI: 1,74; ∞)] i dwuletnim [OR=62,14 (95% CI: 12,71; 303,89)] okresie leczenia. Wartości NNH potwierdzają wysokie ryzyko bezwzględne wystąpienia tego zdarzenia u pacjenta leczonego APO-CSI zamiast OTD – odpowiednio 3 (95% CI: 2; 6) i 1 (95% CI: 1; 2) w rocznym i dwuletnim okresie obserwacji. Należy jednak podkreślić, że wystąpienie opisywanego powikłania nie łączy się z istotnym zwiększeniem ryzyka przerwania leczenia. Iloraz szans zakażenia guzka, będącego przyczyną wycofania z badania nie jest istotny statystycznie.

6.1.7.4. Mdłości

Częstość występowania mdłości u pacjentów leczonych w badaniu *Di Rosa 2003* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Mdłości w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (*Di Rosa 2003*)

Zdarzenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Mdłości w początkowym okresie leczenia	1 rok	APO-CSI	12	1 (8,3)	12,18 (0,22; 665,65) [†]	n.d.
		OTD	18	0 (0)		
	2 lata	APO-CSI	10	1 (10,0)	14,88 (0,26; 861,52) [†]	n.d.
		OTD	17	0 (0)		

[†] Obliczono metodą Peto

W ciągu 2 lat mdłości wystąpiły u 1 chorego w grupie APO-CSI. Mdłości wystąpiły w ciągu pierwszych 5 dni stosowania APO-CSI i zostały opanowane dzięki zwiększeniu dawki domperydony.

Ilorazy szans wystąpienia mdłości w rocznym i dwuletnim okresie obserwacji nie były istotne statystycznie.

6.2. Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym versus inna refundowana interwencja

6.2.1. Włączone badania

Kryteria włączenia do porównania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) z inną refundowaną terapią spełniły 3 badania porównawcze, bez randomizacji: *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*. We wszystkich odnalezionych badaniach APO-CSI porównano z głęboką stymulacją mózgu (DBS).

Celem badania *Alegret 2004* było porównanie APO-CSI z obustronną głęboką stymulacją jądra niskowzgórzowego (STN-DBS) pod względem wpływu tych terapii na funkcje neuropsychologiczne. Terapie porównano prospektywnie, bez randomizacji, w 6-miesięcznym i rocznym okresie obserwacji. Do grupy DBS włączono pierwszych 9 pacjentów z listy oczekujących na DBS, a do grupy APO-CSI – kolejnych 9 pacjentów z tej listy (w ich przypadku czas oczekiwania na operację oszacowano na ponad rok) [17].

Badanie *De Gaspari 2006* przeprowadzono w celu porównania wyników klinicznych, neuropsychiatrycznych i neuropsychologicznych zastosowania APO-CSI lub STN-DBS. Wyboru pomiędzy porównywanymi terapiami dokonywano na podstawie preferencji pacjentów. Zastosowano prospektywny schemat badawczy dopasowanych kohort (*matched cohorts*) – porównywane grupy pacjentów dopasowano pod względem czasu trwania choroby i ciężkości powikłań ruchowych. Wyniki opisano po roku [18,19] oraz po 5 latach [20] od rozpoczęcia leczenia. Z powodu rezygnacji części pacjentów z badania średni czas leczenia w grupie APO-CSI był jednak krótszy (30 mies.) w grupie APO-CSI. W grupie DBS wszyscy pacjenci ukończyli 5-letni czas leczenia, poza 1 osobą, z którą utracono kontakt po roku obserwacji.

Cel badania *Elia 2012* określono jako ocenę codziennych czynności ruchowych oraz wpływu podania porannej, standardowej dawki lewodopy p.o. na sprawność ruchową pacjentów leczonych jedną z trzech terapii: APO-CSI, STN-DBS lub dojelitowymi wlewami lewodopy (trzeciej interwencji nie uwzględniano w niniejszej analizie). Porównywane serie przypadków zidentyfikowano retrospektywnie i do włączenia wymagano co najmniej rocznego czasu leczenia jedną z ocenianych terapii. Pacjenci spełniający kryteria selekcji byli kolejno włączani do badania, w którym obserwowano pacjentów w ciągu 2 dni. Wyboru pomiędzy porównywanymi terapiami dokonywano na podstawie preferencji pacjentów. Okres leczenia był różny dla poszczególnych pacjentów i wynosił co najmniej 1 rok. Średni (SD) czas leczenia APO-CSI w badaniu wynosił 52,2 (20,5) miesiąca, a DBS – 21,9 (5,9) miesięcy. W badaniu nie prowadzono obserwacji wzdłużnej – w zakresie skuteczności analizowano wyłącznie wyniki końcowe (seria przypadków - badanie *posttest*). Zdarzenia niepożądane opisano natomiast retrospektywnie, biorąc pod uwagę cały okres leczenia.

Tabela 21.
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS

Badanie		<i>Alegret 2004</i>	<i>De Gaspari 2006</i>	<i>Elia 2012</i>
Ocena w skali Jadad		n.d.	n.d.	n.d.
Ocena w skali NOS		5/9	8/9	n.d.***
Podtyp wg AOTM		IIIB	IIIB	IVB
Liczba ośrodków		1 ośrodek (Hiszpania)	Brak informacji o liczbie ośrodków* (Włochy)	Brak informacji o liczbie ośrodków‡ (Włochy)
Metodyka	Typ badania	Badanie prospektywne, z równoległą grupą kontrolną	Badanie prospektywne, kohortowe, z równoległą grupą kontrolną (dopasowane kohorty)	Badanie opisowe – porównanie serii przypadków (pacjenci włączani konsekwentnie) – badanie <i>posttest</i>
	Randomizacja	Brak; alokacja do grup wg czasu oczekiwania na DBS (pierwszych 9 pacjentów z listy – DBS, kolejnych 9 – APO-CSI)	Brak; alokacja do grup wg preferencji pacjentów† + dopasowanie kohort pod względem czasu trwania choroby i ciężkości powikłań ruchowych	Brak; alokacja do grup wg preferencji pacjentów – pacjenci mieli możliwość wyboru terapii‡‡
	Zaślepienie	Nie zastosowano	Nie zastosowano	Nie zastosowano
	Hipoteza badawcza	Nie określono	Nie określono	Nie określono
Oceniane w badaniu punkty końcowe**		<ul style="list-style-type: none"> • Pamięć deklaratywna (RAVLT) • Funkcje płata czołowego (Test Interferencji Stroopa, TMT B, Test Fluencji Słownej) • Sprawność wzrokowo-ruchowa (Test Nazywania Kolorów Stroopa, TMT A) • Sprawność wzrokowo-przestrzenna (JLO) • Nasilenie depresji (BDI) • Zaburzenia funkcji poznawczych (MMSE) • Czas trwania stanów <i>off</i> • Czas trwania stanów <i>on</i> • Ocena funkcji ruchowych (najniższy wynik UPDRS-III <i>off score</i>) • Nasilenie dyskinez, zmiana wyniku w skali oceny dyskinez (AIMS) • Czas trwania dyskinez • Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE) • Zdarzenia neuropsychiatryczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Funkcje ruchowe (UPDRS-III <i>off score</i> i <i>on score</i>) • Czas trwania stanów <i>off</i> – liczba godzin i ocena w skali UPDRS, pytanie 39 • Całkowite zniesienie stanów <i>off</i> (wynik „0” w UPDRS, pytanie 39) • Ocena dyskinez w skali UPDRS, pytania 32 i 33 (niesprawność i czas trwania, ustąpienie dyskinez) • Nasilenie dyskinez (AIMS) • Zmniejszenie dawki leków przeciwparkinsonowych (lewodopa, LDE) • Zaburzenia funkcjonowania poznawczego (MMSE) • Nasilenie depresji (HDRS-17) • Objawy neuropsychiatryczne (NPI) • Pamięć słowna (CVLT) • Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna (CORSI) • Zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> • Funkcje ruchowe (UPDRS-III, <i>Hand tapping test</i>) • Czas do najlepszego wyniku <i>Hand tapping score</i> • Liczba stanów <i>off</i> • Liczba stanów <i>on</i> (z dyskinezami uciążliwymi, nieuciążliwymi; bez dyskinez) • Nasilenie dyskinez (AIMS) • Dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) • Zdarzenia niepożądane
Analiza ITT		Nie zachowana	Zachowana w 1. roku obserwacji; nie zachowana w 5. roku obserwacji	Nie zachowana‡‡‡

Badanie	<i>Alegret 2004</i>	<i>De Gaspari 2006</i>	<i>Elia 2012</i>
Utrata pacjentów z badania	Opisano; z obserwacji ogółem utracono 2 (11%) pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • grupa APO-CSI: 2 osoby z powodu zaprzestania terapii w pierwszych tygodniach leczenia, przed zoptymalizowaniem dawki; przyczyny: omamy wzrokowe (n=1), trudności w obsłudze pompy infuzyjnej i niewystarczająca akceptacja leczenia (n=1); • grupa DBS: 0 	Opisano; w rocznym okresie obserwacji uwzględniono wyniki wszystkich pacjentów; z 5-letniej obserwacji ogółem utracono 11 (44%) pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • grupa APO-CSI: 10 chorych przerwało leczenie, z czego 8 nie było dostępnych w 5. roku obserwacji, z powodu guzków podskórnych (n=2), niewłaściwej kontroli fluktuacji ruchowych i dyskinez (n=4), zgonu z przyczyn niezwiązanych z leczeniem (n=3), utraty z obserwacji (n=1); • grupa DBS: 1 osoba utracona z obserwacji, z powodu braku możliwości kontaktu (zmiana miejsca zamieszkania) 	Nie opisano
Źródła finansowania	Częściowe finansowanie ze środków rządu Katalonii i towarzystwa naukowego <i>European Neurological Society</i>	Częściowe finansowanie z grantu <i>Grigioni Foundation for Parkinson's disease</i>	Brak informacji
Publikacje	<i>Alegret 2004</i> [17]††	<i>De Gaspari 2006</i> [18], <i>Antonini 2007</i> [19], <i>Antonini 2011</i> [20]	<i>Elia 2012</i> [21]

* Afiliacje autorów wskazują na 3 ośrodki

** Nie uwzględniano wyników, których nie oceniono w grupie APO-CSI

*** AOTM nie rekomenduje żadnej skali do oceny badań opisowych

† Jako przyczynę wyboru APO-CSI najczęściej podawano długi czas oczekiwania na DBS

†† W publikacji *Alegret 2004* wspomniano o planowanej, odrębnej pracy poświęconej szczegółowym wynikom dotyczącym funkcji i powikłań ruchowych ale dotąd jej publikacja nie doszła do skutku [17 b]

‡ Afiliacje autorów wskazują na 1 lub 2 ośrodki

‡‡ W wielu przypadkach wybór APO-CSI lub dojelitowych wlewnów lewodopy był podyktowany długim czasem oczekiwania na DBS

‡‡‡ Ze względu na metodykę badania zachowanie reguły ITT jest trudne do oceny; ponieważ do badania nie włączano pacjentów leczonych ocenianymi terapiami <1 roku uznano, że przeprowadzonej analizie nie można uznać za zgodną z zasadą ITT (nie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli oceniane leczenie)

Jakość badań włączonych do porównania jest zróżnicowana – 2 badania prospektywne *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* zakwalifikowano do doniesień naukowych kategorii IIIB wg AOTM (prospektywne badania kohortowe z równoczesną grupą kontrolną), natomiast badanie *Elia 2012*, jako badanie opisowe typu *posttest* charakteryzuje się znacznie niższą wiarygodnością (kategoria IVB). Ocena jakości badań kohortowych w skali NOS wykazała wysoką wiarygodność badania *De Gaspari 2006* (8 punktów na 9 możliwych, ocena obniżona skalą utraty pacjentów z badania) oraz umiarkowaną wiarygodność badania *Alegret 2004* (5 punktów na 9, ocena obniżona brakiem próby dopasowania kohort lub statystycznej korekty wpływu wyjściowego niezrównoważenia grup na wyniki oraz skalą utraty pacjentów z badania); szczegółowe wyniki oceny w skali NOS zamieszczono w załączniku. Badanie *Elia 2012* jest badaniem niższej kategorii wiarygodności niż prospektywne badania kohortowe i nie podlega ocenie w skalach rekomendowanych przez AOTM;

najważniejsze czynniki poważnie ograniczające wiarygodność wyników tego badania to: ograniczona reprezentatywność badanych serii przypadków (wyłączenie pacjentów leczonych krócej niż 1 rok, co związane jest również z niezachowaniem reguły ITT), brak możliwości oceny wyjściowej porównywalności grup oraz brak jakichkolwiek prób kontroli wpływu wyjściowego niezrównoważenia grup.

Z uwagi na brak randomizacji każde z włączonych badań obciążone jest ryzykiem niezrównoważenia czynników zakłócających, niemniej w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* możliwe jest ograniczenie wpływu tego niezrównoważenia na wyniki poprzez porównywanie zmian w czasie a nie wartości końcowych; w badaniu *Elia 2012* nie ma takiej możliwości (rejestrowano wyłącznie wyniki końcowe), co należy mieć na uwadze interpretując wyniki tej pracy. Wiarygodność badań *De Gaspari 2006* i *Elia 2012* dodatkowo obniża nierówny czas leczenia i obserwacji grup APO-CSI i DBS (w odniesieniu do badania *De Gaspari 2006* uwaga ta dotyczy wyłącznie dłuższego, 5-letniego okresu obserwacji).

W systemie GRADE jakość danych pochodzących z badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* oceniono jako niską (ponieważ są to badania obserwacyjne bez randomizacji), a z badania *Elia 2012* – jako bardzo niską (badanie opisowe, obciążone znacznym ryzykiem wpływu czynników zakłócających na obserwowane efekty). W każdym z badań oceniono punkty końcowe mające wagę krytyczną dla oceny skuteczności (czas trwania stanów *off* i *on*, ocena funkcji ruchowych i dyskinez) lub bezpieczeństwa ocenianego leczenia (zaburzenia funkcji poznawczych, pamięci, objawy neuropsychiatryczne, zdarzenia niepożądane) oraz wyniki o mniejszym znaczeniu dla oceny skuteczności ale związane z bezpieczeństwem i kosztami terapii (dawki innych leków przeciwparkinsonowych).

W publikacjach z omawianych badań nie opisano hipotez testowanych w analizie statystycznej ani nie określono pierwszorzędowych punktów końcowych w znaczeniu statystycznym, tj. nie przeprowadzono wyjściowej kalkulacji wielkości próby wystarczającej dla odrzucenia hipotezy zerowej przy określonej wartości β dla któregośkolwiek z ocenianych wyników. Różnice APO-CSI *versus* DBS poddano testom statystycznym tylko w badaniu *Elia 2012* (ale były to wyłącznie wyniki typu *posttest*, bez analizy zmian w czasie); w pozostałych badaniach badano wyłącznie istotność statystyczną zmian w okresie obserwacji względem *baseline*, odrębnie w ramach każdej z grup.

6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do badań *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* i *Elia 2012* włączono pacjentów z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe występowały pomimo stosowanej farmakoterapii. Ponadto w każdym z badań wszyscy pacjenci musieli spełnić inne, specyficzne kryteria kwalifikacji do DBS (w badaniach *De Gaspari 2006* i *Elia 2012* – wg rekomendacji CAPSIT-PD), w tym kryterium wieku (<70 lub 75 lat), braku otępienia i istotnych zaburzeń psychiatrycznych.

Poniżej przedstawiono zestawienie szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia.

Tabela 22.
Kryteria selekcji pacjentów do badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS

	<i>Alegret 2004</i>	<i>De Gaspari 2006</i>	<i>Elia 2012</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona • Powikłania ruchowe* odporne na konwencjonalne leczenie • Pacjenci zakwalifikowani do STN-DBS 	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie kryteriów <i>UK Brain Bank</i> • Fluktuacje ruchowe i dyskinezy, niewystarczająco kontrolowane standardowym leczeniem doustnym (na podstawie wieloletniej obserwacji) • Spełnienie kryteriów kwalifikacji do DBS - CAPSIT-PD, tj.: <ul style="list-style-type: none"> - nieobecność otępienia - wiek <70 lat - obecność fluktuacji i dyskinez - stadium H&Y ≥ 3 - różnica >30% w skali ruchowej UPDRS pomiędzy stanami <i>on</i> i <i>off</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona na podstawie kryteriów <i>British PD Society Brain Bank</i> • Czas trwania choroby ≥ 5 lat • Czas leczenia jedną z ocenianych terapii ≥ 1 roku (pacjenci ustabilizowani na maksymalnych tolerowanych dawkach) • W czasie rozpoczynania ocenianego leczenia**: - upośledzające fluktuacje ruchowe (długotrwałe i co najmniej sporadycznie nieprzewidywalne stany <i>off</i>) - stany <i>off</i> i dyskinezy stanu <i>on</i> zajmujące $\geq 25\%$ czasu w stanie czuwania - stadium H&Y ≥ 3 w praktycznie zdefiniowanym stanie <i>off</i> - spełnienie kryteriów rekomendacji CAPSIT-PD
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Otępienie • Obecność ciężkich chorób układowych lub psychiatrycznych • Wiek >75 lat • Zanik mózgu w stopniu ciężkim lub zmiany naczyniowe w badaniach neuroobrazowych • Upośledzające resztkowe objawy parkinsonowskie w fazie <i>on</i> (na podstawie testu lewodopy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność objawów atypowych • Istotne zaburzenia psychiatryczne • Aktywne leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi 	-

* W kryteriach włączenia nie sprecyzowano, czy wymagano występowania powikłań w postaci fluktuacji ruchowych, niemniej z opisu wyników i dyskusji można wnosić, że fluktuacje ruchowe odporne na leczenie występowały u wszystkich pacjentów włączonych do badania

** Z publikacji nie wynika jednoznacznie, czy poniższy opis odnosi się do wszystkich pacjentów włączonych do badania czy tylko do chorych leczonych DBS oraz czy wymienione warunki stanowiły kryteria włączenia do analizy czy stanowią charakterystykę próby

W badaniu *Alegret 2004* obowiązywały dodatkowe kryteria wykluczenia, np. brak ciężkich chorób układowych. Populacja badania *Elia 2012* obejmowała natomiast szczególną grupę pacjentów – tych, którzy dobrze tolerowali otrzymane leczenie (APO-CSI lub DBS), w związku z czym otrzymywali je przez co najmniej rok.

Wyjściowo do badań *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* i *Elia 2012* włączono odpowiednio 18, 25 i 20 chorych leczonych APO-CSI lub DBS. Charakterystykę prób przedstawiono w tabeli poniżej. W publikacjach opisujących badanie *De Gaspari 2003* podano nieco inną liczebność grup w raporcie z rocznej i 5-letniej obserwacji (wg publikacji *De Gaspari 2003* 13 osób leczono APO-CSI, a 12 osób – DBS; wg publikacji *Antonini 2011* – odwrotnie); w tabeli poniżej posłużono się głównie charakterystyką próby podaną w publikacji *De Gaspari 2003*.

Tabela 23.
Charakterystyka wyjściowa prób badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS

Parametr, średnia (SD) lub n (%)	Alegret 2004		De Gaspari 2006		Elia 2012	
	APO-CSI	DBS	APO-CSI	DBS	APO-CSI	DBS
Liczba pacjentów	7*	9	13**	12**	10	10
Wiek [lata]	61,14 (7,58)	62,86 (8,43)	59 (13)	60,5 (6,5)	64,1 (2,9)‡	55,2 (2,2)‡§
Płeć męska	3 (42,9)	5 (55,5)	7 (58,3)†	8 (61,5)†	3 (30)	6 (60)
Czas trwania choroby [lata]	13,86 (2,27)	14,14 (3,44)	10 (5)	12 (2,45)	16,7 (2,8)‡	15,6 (1,8)
Stadium w skali H&Y	b.d.	b.d.	≥III	≥III	II-IV	II-III
Funkcje ruchowe – UPDRS-III [pkt]	b.d.	b.d.	on score: 24,2 (10,3)† off score: 36,7 (9,5)†	on score: 19,4 (7,6)† off score: 33,4 (11,6)†	b.d.	b.d.
Czas trwania stanów off [łączna liczba godz. dziennie]	b.d.	b.d.	2,8 (0,8)	3,1 (1,0)	b.d.	b.d.
Objawy pozapiramidowe – AIMS [pkt]	b.d.	b.d.	9,1 (2,8)	10,2 (2,9)	b.d.	b.d.
Funkcjonowanie poznawcze – MMSE [pkt]	27,86 (1,57)	26,89 (1,90)	28,32 (2,49)	28,80 (1,78)	b.d.	b.d.

* Populacja analizowana; w populacji ITT: 9

** W tabeli podano wartości z publikacjach *De Gaspari 2006* i *Antonini 2007* (1. rok obserwacji), w publikacji *Antonini 2011* (5. rok obserwacji) podano, że APO-CSI leczono 12, a DBS – 13 pacjentów

† Wartości uzyskane w próbie dostępnej w 5-letniej obserwacji (publikacja *Antonini 2011*)

‡ SEM

§ Różnica względem APO-CSI istotna statystycznie ($p < 0,01$)

W badaniu *Alegret 2004* nie stwierdzono wyjściowo istotnych różnic pomiędzy leczonymi APO-CSI i DBS w zakresie wieku, poziomu wykształcenia, czasu trwania choroby oraz stanów on i off, jak również czasu trwania i nasilenia dyskinez. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono w wywiadzie omamów ani zaburzeń psychicznych; grupy nie różniły się wyjściowo wykonaniem testów neuropsychologicznych ani ogólnym stanem poznawczym.

Według autorów badania *De Gaspari 2003* porównywane kohorty nie różniły się wyjściowo w zakresie cech klinicznych, demograficznych ani wynikami pomiarów neuropsychologicznych. Można jednak zauważyć, że średnia punktacja UPDRS-III on score (tj. po przyjęciu porannej dawki leków) była wyższa w grupie APO-CSI w porównaniu z DBS (24,2 vs 19,4), co wskazuje na wyjściowo gorszy stan pacjentów leczonych apomorfina.

W próbie badania *Elia 2012* widoczne są wyraźne różnice pomiędzy pacjentami leczonymi APO-CSI i DBS: różnice istotne statystycznie wystąpiły w zakresie wieku w momencie wystąpienia choroby ($p < 0,01$) i wieku pacjenta w czasie oceny ($p < 0,01$), przy czym w obu przypadkach chorzy leczeni APO-CSI byli starsi od leczonych DBS. W publikacji nie podano wyjściowych wartości istotnych parametrów klinicznych, takich jak wynik w skali UPDRS-III, ale odnotowano, że wartość ta była niższa (nieistotnie) w grupie DBS, czyli sprawność pacjentów leczonych DBS była wyjściowo lepsza, niż pacjentów leczonych APO-CSI. Ponadto, w przeciwieństwie do pozostałych badań,

porównywane grupy różnią się proporcją płci (znaczna przewaga kobiet w grupie APO-CSI, znaczna przewaga mężczyzn w grupie DBS).

Interpretując wyniki powyższych badań należy mieć na uwadze, że wyjściowe nie zrównoważenie grup występujące w badaniach *De Gaspari 2003* i *Elia 2012* działa na niekorzyść APO-CSI.

6.2.3. Charakterystyka interwencji

W badaniach włączonych do analizowanego porównania interwencją ocenianą w grupach APO-CSI było leczenie apomorfina w ciągłych wlewach podskórnych, w indywidualnie zoptymalizowanej dawce. Jednocześnie dotychczas otrzymywane leczenie konwencjonalne, składające się z lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych mogło być kontynuowane, w dostosowanych dawkach (w badaniu *Elia 2012* odrębnie opisano wyniki oceny przed i po podaniu porannej dawki lewodopy).

Pacjenci w grupach DBS zostali poddani operacyjnej implantacji elektrod i stymulatorów do głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego (STN-DBS). Po implantacji, w czasie kolejnych sesji, optymalizowano parametry stymulacji oraz dostosowywano dawki leków konwencjonalnych.

Dane na temat stosowanych interwencji, zawarte w analizowanych publikacjach, wyszczególniono w tabelach poniżej.

Tabela 24.
Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS

	<i>Alegret 2004</i>	<i>De Gaspari 2006</i>	<i>Elia 2012</i>
APO-CSI			
Postępowanie przed rozpoczęciem podawania apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja domperidonem (60 mg dziennie) w tygodniu poprzedzającym leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia apomorfina wycofano doustne leki dopaminergiczne, z wyjątkiem lewodopy 	b.d.
Ustalanie dawki progowej apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie rozpoczęto w warunkach szpitalnych, od dawki 1 mg/godz. podawanej przez 16 godz. • W ciągu 3 kolejnych dni dawkę stopniowo zwiększano do 48 mg/16 godz., jednocześnie powoli redukowano dawkę leków doustnych • Podczas kolejnych wizyt dostosowywano dawki apomorfiny i lewodopy, do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkę stopniowo zwiększano, do poziomu maksymalnej dawki tolerowanej • Dawkę lewodopy stopniowo zmniejszano, kierując się wynikami leczenia APO-CSI • Szybkość wlewu poddawano ponownej ocenie co 3-6 miesięcy, w celu uzyskania maksymalnego zmniejszenia dawki lewodopy (po dostosowaniu dawek, w okresie obserwacji dawka lewodopy była względnie stabilna) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkę stopniowo zwiększano, do otrzymania najlepszej możliwej kontroli objawów ruchowych • Leczenie doustne było stopniowo przywracane, o ile było to konieczne a następnie podtrzymywane w najmniejszej dawce wystarczającej do optymalnej kontroli objawów
Stosowana dawka apomorfiny	b.d.	Średnia średnich dawek: 38,4 mg (SD: 19,2; zakres: 70 – 112,5 mg), podawanych przez średnio 14 godz. dziennie (SD: 2,	<ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci byli leczeni zoptymalizowaną, maksymalną tolerowaną dawką apomorfiny • Średnia (SEM) szybkość

	<i>Alegret 2004</i>	<i>De Gaspari 2006</i>	<i>Elia 2012</i>
		zakres: 10-16 godz.). Średnia (SD) dawka dzienna w rocznej i 5-letniej obserwacji wyniosła, odpowiednio, 69 (26) i 79 (24) mg	wlewu: 2,9 (0,3) mg/godz.
Sposób podania apomorfiny	Ciągły wlew podskórny przy użyciu pomp APO-go; pacjenci i opiekunowie zostali przeszkoleni w obsłudze pomp	Ciągły wlew podskórny; wlewy nie były podawane w porze nocnej; pacjenci zostali przeszkoleni w obsłudze pompy infuzyjnej	Ciągły wlew podskórny
Okres leczenia	1 rok	Średnio: 30 mies.	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączano pacjentów leczonych ocenianą terapią przez co najmniej rok przed rekrutacją do badania Średni (SEM) czas leczenia: 52,2 (20,5) miesiąca
DBS			
Okolica poddawana stymulacji	STN, obustronnie	STN	STN, średnia (SEM) całkowitej dostarczonej energii: 75,9 (6,8) μJ
Technika implantacji	<ul style="list-style-type: none"> Implantacji elektrod (DBS 3389, Medtronic) dokonano przy użyciu technik stereotaktycznych Prawidłowe umiejscowienie elektrod potwierdzono badaniem MRI W ciągu tygodnia od implantacji elektrod programowalny stymulator wszczepiano w okolicy podobażczykowej 	<ul style="list-style-type: none"> Implantacji elektrod dokonano przy użyciu technik stereotaktycznych Prawidłowe umiejscowienie elektrod potwierdzono badaniem MRI 	Nie opisano; implantacji dokonano przed badaniem (do badania włączano pacjentów po co najmniej rocznym leczeniu przy użyciu stymulatora)
Postępowanie po implantacji	<ul style="list-style-type: none"> Programowania parametrów stymulacji dokonywano metodą telemetrii w czasie kolejnych sesji, do uzyskania najlepszych wyników leczenia W kolejnych tygodniach dokonywano optymalizacji farmakoterapii lekami przeciwparkinsonowymi 	<ul style="list-style-type: none"> Programowania parametrów stymulacji dokonywano standardową metodą, systematycznie analizując kontakty każdej elektrody i obserwowaną odpowiedź kliniczną oraz tolerancję stymulacji o napięciu do 4 V W trakcie kolejnych sesji parametry stymulacji dostosowywano, do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej lub ograniczenia działań niepożądanych Stymulacji w żadnym przypadku nie przerywano, ani w sposób planowy, ani z powodu nietolerowanych zdarzeń niepożądanych związanych z programowaniem stymulatora 	<ul style="list-style-type: none"> Po implantacji parametry stymulacji dostosowywano, do uzyskania najlepszej możliwej kontroli objawów ruchowych Leczenie doustne było stopniowo przywracane, o ile było to konieczne a następnie podtrzymywane w najmniejszej dawce wystarczającej do optymalnej kontroli objawów

	<i>Alegret 2004</i>	<i>De Gaspari 2006</i>	<i>Elia 2012</i>
Czas leczenia	1 rok	5 lat*	<ul style="list-style-type: none"> Do badania włączano pacjentów leczonych ocenianą terapią przez co najmniej rok przed rekrutacją do badania Średni (SEM) czas leczenia: 21,9 (5,9) mies.

* Z wyjątkiem 1 pacjenta, utraconego z obserwacji po roku leczenia

** Do badania włączono pacjentów uprzednio leczonych daną terapią przez co najmniej rok

W badaniu *Elia 2012* pacjenci włączeni do grupy APO-CSI byli przeciętnie leczeni ocenianą terapią ponad dwukrotnie dłużej niż chorzy w grupie DBS, a w badaniu *De Gaspari 2006* czas leczenia w grupie APO-CSI był około dwukrotnie niższy niż w grupie DBS (2,5 roku vs 5 lat).

Postępowanie w badaniu *Elia 2012*, ze względu na odmienność metodyki od pozostałych badań, opisano szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *Elia 2012*; APO-CSI vs DBS

	<i>Elia 2012</i>
Postępowanie w badaniu (w 2-dniowym okresie pomiaru wyników)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci zostali przyjęci do oddziału neurologicznego i poddani ocenie wg standardowego protokołu Chorzy otrzymywali standardową dietę (2000 kalorii i 15% spożycia białka, posiłki w standardowym czasie) Kilka dni po przyjęciu odstawiono wszystkie leki/ przerywano DBS na 12 godzin w porze nocnej Po przyjęciu do szpitala od godz. 8 rano (po nocnym odstawieniu leków) wznawiano APO-CSI lub DBS zgodnie z wcześniej stosowanym (indywidualnie zoptymalizowanym) dawkowaniem W pierwszym dniu obserwacji przez 12 godzin rejestrowano wyniki w zakresie ocenianych punktów końcowych W drugim dniu oceny pacjenci otrzymali ponadto dodatkową standardową dawkę lewodopy/karbidopy (250/25 mg) o godz. 8 rano; w czasie badania pacjenci nie otrzymywali innego leczenia przeciwparkinsonowego (poza ocenianymi terapiami i wspomnianą 1 dawką lewodopy) Pacjenci mogli przyjmować domperidon; wszystkim chorym podano 20 mg domperidonu 1 godz. przed testem lewodopy

Szczegółowe porównanie dawek stosowanych leków oraz energii stymulacji (w przypadku DBS) przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Charakterystyka interwencji – dawki stosowanych leków/energia stymulacji; APO-CSI vs DBS

Lek/stymulacja		<i>Alegret 2004</i>		<i>De Gaspari 2006</i>		<i>Elia 2012</i>	
		APO-CSI	DBS	APO-CSI	DBS	APO-CSI	DBS
APO	Wyjściowo	b.d.	0	b.d.	0	2,9 (0,3) [†] mg/h	0
	1 rok	b.d.	0	69,0 (26,0) [‡] mg/d	0	n.d.	n.d.
	5 rok	b.d.	0	78,8 (24,1) mg/d	0	n.d.	n.d.
DBS	Wyjściowo	0	b.d.	0	b.d.	0	75,9 (6,8) μJ

Lek/stymulacja		Alegret 2004		De Gaspari 2006		Elia 2012	
		APO-CSI	DBS	APO-CSI	DBS	APO-CSI	DBS
	1 rok	0	b.d.	0	b.d.	n.d.	n.d.
	5 rok	0	b.d.	0	b.d.	n.d.	n.d.
LDE [mg/d]	Wyjściowo	1 462,86 (448,88)	1 166,00 (486,26)	785,4 (251,9)††	770,0 (440,9)††	655,0 (180,0)	652,0 (112,5)
	1 rok	b.d.	b.d.	567,7 (364,2)††	383,3 (208,2)††	n.d.	n.d.
	5 rok	n.d.	n.d.	460,4 (518,5)	372,9 (280,3)	n.d.	n.d.
Domperrydon [mg/dzień x dni]		60 x b.d.	0 x 0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

* Średnia (SD)

† Średnia (SEM)

‡ Na podstawie publikacji Antonini 2011; w publikacji De Gaspari 2006 podano: 74,78 (24,42) mg/d

†† Na podstawie publikacji Antonini 2011 (zmiany LDE w rocznej obserwacji wg publikacji De Gaspari 2006 przeanalizowano jako punkt końcowy skuteczności)

Wyjściowo u pacjentów w porównywanych grupach stosowano zbliżone dawki lewodopy/leków dopaminergicznych. Zmiany dawkowania, zachodzące w okresie obserwacji, analizowano w dalszej części opracowania również jako punkt końcowy skuteczności.

6.2.4. Punkty końcowe

W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* oceniano wpływ leczenia APO-CSI i DBS na zmiany w zakresie funkcji i powikłań ruchowych, zaburzenia psychiatryczne i poznawcze oraz zużycie leków przeciwparkinsonowych. Nie we wszystkich przypadkach do oceny wymienionych obszarów używano tych samych wskaźników lub skal. W obu badaniach oceniono zmiany nasilenia dyskinez w skali AIMS, zaburzenia funkcjonowania poznawczego (otępienie) w skali MMSE oraz zmiany dawkowania leków przeciwparkinsonowych, wyrażone jako równoważnik dawki lewodopy. Czas trwania stanów *off* oraz pozostałe oceniane parametry analizowano w odmienny sposób.

W badaniu *Elia 2012* analizowano jedynie wyniki końcowe (*posttest*), uzyskane w jednym punkcie czasowym (przekrojowo), co uniemożliwia ocenę zmian w czasie (brak wartości *baseline*). W ten sposób porównywano wyniki w zakresie liczby stanów *off* i *on*, latencję ruchowego stanu *on*, nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych, nasilenie dyskinez w skali AIMS oraz stosowane dawki leków przeciwparkinsonowych.

Zdarzenia niepożądane (inne niż pogorszenie wyników stosowanych skal oceny) raportowano tylko w badaniach *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje i sposób oceny punktów końcowych skuteczności ocenionych w badaniach włączonych do porównania oraz statystykę zastosowaną przez autorów analizy w prezentacji wyników w dostępnych publikacjach.

Tabela 27. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych skuteczności; APO-CSI vs DBS

Punkt końcowy	Alegret 2004			De Gaspari 2006			Ella 2012		
	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników			
Ocena funkcji i powikłań ruchowych									
Kontrola stanów off	Czas trwania stanów off	Brak dokładnej definicji, prawdopodobnie oceniano łączny dzienny czas trwania stanów off w fazie czuwania	<ul style="list-style-type: none"> p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> Łączny dzienny czas trwania stanów off Liczba punktów w skali UPDRS – pytanie 39 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa zmiana procentowa w grupie p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-	-	
	Liczba stanów off	-	-	-	Dzienna liczba stanów off - ocena pacjenta	-	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SEM) w grupie – wartość końcowa różnica międzygrupowa: p różnicy wartości końcowych 		
	Całkowite zniesienie stanów off	-	-	Wynik "0" w skali UPDRS – pytanie 39	odsetek pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy	-	-	-	
	Czas trwania stanów on	Brak dokładnej definicji, prawdopodobnie oceniano łączny dzienny czas trwania stanów on w fazie czuwania	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-	-	-	-	
Ocena stanów on	Liczba stanów on	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Liczba faz on bez dyskinez Liczba faz on z nieuciążliwymi dyskinezami Liczba faz on z uciążliwymi dyskinezami - ocena pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SEM) w grupie – wartość końcowa różnica międzygrupowa: p różnicy wartości końcowych 			

Alegret 2004		De Gaspari 2006		Ela 2012	
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
Ocena funkcji ruchowych	Najgorszy wynik w skali UPDRS-III <i>off score</i> (przed przyjęciem porannej dawki leków)	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali UPDRS-III - <i>off score</i> Liczba punktów w skali UPDRS-III - <i>on score</i> 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali UPDRS-III w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> - <i>off score</i> - po całonocnym wycofaniu leków - <i>on score</i> po rozpoczęciu terapii ciągłej - najlepszego wykonania po rozpoczęciu terapii ciągłej (<i>best motor on</i>) – przed i po porannej dawce lewodopy Wynik w teście <i>Hand tapping</i>: <ul style="list-style-type: none"> - po rozpoczęciu terapii ciągłej - po rozpoczęciu terapii ciągłej i dawce lewodopy - czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu terapii ciągłej - przed i po porannej dawce lewodopy
	Nasilenie dyskinez	Liczba punktów w skali AIMS	<ul style="list-style-type: none"> p zmiany w grupie n pacjentów, u których wystąpiła zmiana <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa zmiana procentowa w grupie p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SEM) w grupie – wartość końcowa <u>różnica międzygrupowa</u>: p różnicy wartości końcowych
Ocena dyskinez	Brak dokładnej definicji, prawdopodobnie oceniano łączny dzienny czas trwania dyskinez	<ul style="list-style-type: none"> p zmiany w grupie zmiana procentowa w grupie <u>różnica</u> 	Liczba punktów w skali UPDRS - pytanie 32	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w grupie p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa</u>: 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali AIMS - przed i po porannej dawce lewodopy
	Czas trwania dyskinez				-

Alegret 2004		De Gaspari 2006		Ela 2012	
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
		<u>międzygrupowa:</u> opisowo		opisowo	
Niesprawność związana z dyskinezami	-	-	Liczba punktów w skali UPDRS - pytanie 33	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w grupie p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa:</u> opisowo 	-
Zmiana wyniku w skali oceny dyskinez	<ul style="list-style-type: none"> Poprawa wyniku w skali AIMS Brak zmiany w skali AIMS Pogorszenie w skali AIMS 	<ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy 	Całkowite ustąpienie dyskinez – wynik „0” w pytaniach 32 i 33 skali UPDRS	<ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy 	-
Ocena neuropsychologiczna i neuropsychiatryczna					
Nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych	-	-	Liczba punktów w skali NPI	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa:</u> opisowo 	-
Nasilenie depresji	Liczba punktów w skali BDI	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa:</u> opisowo 	Liczba punktów w skali HDRS-17 (HAMD-17)	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa:</u> opisowo 	-
Zaburzenia funkcji poznawczych	Liczba punktów w skali MMSE	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa:</u> opisowo 	Liczba punktów w skali MMSE	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie <u>różnica międzygrupowa:</u> opisowo 	-

Punkt końcowy	Alegret 2004		De Gaspari 2006		Ella 2012	
	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Zaburzenia funkcji piąta czołowego	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w Teście Interferencji Stroopa Liczba punktów w teście TMT B Liczba punktów w Teście Fluencji Słownej 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-	-	-
Zaburzenia pamięci	<p>Ocena pamięci deklaratywnej – liczba punktów w skali RAVLT</p>	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	<ul style="list-style-type: none"> Pamięć słowna – liczba punktów w skali CVLT Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna – liczba punktów w skali CORSI 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie APO-CSI – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie APO-CSI – wartość końcowa p zmiany w grupie APO-CSI różnica międzygrupowa: n.d. (brak oceny w grupie DBS) 	-	-
Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej	<ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w Teście Nazywania Kolorów Stroopa Liczba punktów w teście TMT A 	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-	-	-
Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej	<p>Liczba punktów w skali JLO</p>	<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa średnia (SD) w grupie – wartość końcowa p zmiany w grupie różnica międzygrupowa: opisowo 	-	-	-	-

Alegret 2004		De Gaspari 2006		Ella 2012	
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
Zmiana dawek leków p/parkinsonowych	Dawkę leków przeciwparkinsonowych wyrażono jako LDE, wg wzoru: 100 mg lewodopy+inhibitor dekarboksylazy=130 mg lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu=83 mg lewodopy+inhibitor dekarboksylazy i inhibitory COMT=1 mg pergolidu=1,5 mg kabergoliny=1 mg lizurydu=1 mg premipeksolu=10 mg bromokryptyny=3 mg ropinirolu	<ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa • średnia zmiana procentowa w grupie • korelacje pomiędzy redukcją LDE a wynikami testów neuropsychologicznych 	<p>Zużycie leków</p> <p>Dawkę leków przeciwparkinsonowych wyrażono jako LDE (nie podano wzoru przekształcenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD) w grupie – wartość wyjściowa • średnia (SD) w grupie – wartość końcowa • p zmiany w grupie • różnica międzygrupowa: opisowo 	<p>Dawkę leków przeciwparkinsonowych wyrażono jako LDE (nie podano wzoru przekształcenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SEM) w grupie – wartość końcowa • różnica międzygrupowa: p różnicy wartości końcowych 	
	<p>Ocena funkcji i powikłań ruchowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceny w skalach UPDRS i AIMS dokonywano w ciągu godziny, przed i po rozpoczęciu leczenia w badaniu • Oceny dokonywano w stanach <i>off</i> i <i>on</i> • Pacjenci prowadzili 3-dniowe dzienniczki samooceny fluktuacji ruchowych • Wszystkie neuropsychologiczne punkty końcowe były oceniane przez tego samego neuropsychologa • Ocena wartości wyjściowych została przeprowadzona w tygodniu przed rozpoczęciem leczenia APO-CSI lub implantacją elektrod do DBS • W okresie obserwacji oceny dokonano po 6 mies. i po roku od rozpoczęcia leczenia • Ocena neuropsychologiczna była dokonywana zawsze w stanie <i>on</i> 	<p>Ocena kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasilenie objawów ruchowych (UPDRS-III) oceniono wyjściowo (w ciągu 2 tygodni poprzedzających implantację elektrod lub rozpoczęcie infuzji apomorfiny) i w trakcie wizyt w okresie obserwacji • Wyjściową ocenę w skali UPDRS przeprowadzono przed zażyciem porannej dawki leków (<i>off score</i>) oraz 90 min. po zażyciu leków (<i>on score</i>) • Ocenę UPDRS w okresie obserwacji przeprowadzono wyłącznie w czasie aktywnej stymulacji (DBS) lub 90 min. po rozpoczęciu dziennego wlewu apomorfiny • W okresie obserwacji monitorowano dzienne spożycie leków stosowanych w leczeniu ChP i konwertowano do LDE <p>Ocena neuropsychologiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceny dokonywano w godzinach porannych, w najlepszym stanie klinicznym – wyjściowo, po roku oraz w czasie ostatniej wizyty (tj. w 5. roku lub w momencie przerwania leczenia, jeśli 	<p>Ocena kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwszym dniu obserwacji wyniki rejestrowano przez 12 godzin, po wznowieniu stymulacji (DBS) lub wlewu apomorfiny • W drugim dniu obserwacji wyniki rejestrowano po podaniu dodatkowo porannej dawki lewodopy/karbidoipy (250/50 mg) o godz. 8 rano • Ocenę w skalach UPDRS-III i AIMS prowadzono co 90 min. • Samoocenę stanu ruchowego (dzienniczki pacjenta) i <i>hand tapping test</i> wykonywano co 30 min. • Co 30 min. pacjentów proszono o określenie swojego stanu jako „<i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami”, „<i>on</i> z nieuciążliwymi dyskinezami”, „<i>on</i> bez dyskinez” lub „<i>off</i>” 		
Sposób oceny wyników					

Punkt końcowy	Alegret 2004		De Gaspari 2006		Ella 2012	
	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
			<p>przerwanie nastąpiło wcześniej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwestionariusze były wypełniane przez ocenającego • Z uwagi na przewidywane trudności chorych w rozwiązywaniu długich baterii testów neuropsychologicznych, niektóre testy zastosowano tylko w grupie APO-CSI lub DBS* 			

* Testy celowane na wykrycie specyficznych zaburzeń związanych ze stosowaniem danej metody; wyników ocenianych tylko w grupie DBS nie uwzględniano w niniejszej analizie

W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* skoncentrowano się na analizie wielkości zmiany każdego ocenianego parametru, jaka zaszła w okresie obserwacji (leczenia APO-CSI lub DBS) względem wartości wyjściowej. Analizowano istotność statystyczną zmian, jakie zaszły w okresie obserwacji odrębnie w ramach grup APO-CSI i DBS, nie przeprowadzono natomiast statystycznej analizy różnic międzygrupowych (APO-CSI vs DBS), poprzestając na jakościowym zestawieniu informacji. W związku z tym parametry różnic międzygrupowych, z 95% CI, oszacowano w niniejszym przeglądzie systematycznym, na podstawie dostępnych w publikacjach średnich i SD dla grup, a o istotności statystycznej różnic międzygrupowych wnioskowano z 95% CI. W badaniu *Elia 2012* przeprowadzono testy różnic międzygrupowych (APO-CSI vs DBS) ale dotyczą one jedynie wartości końcowych (brak możliwości porównania zmian w czasie).

Wyniki z badania *De Gaspari 2006* uzyskane w pierwszym roku obserwacji zamieszczono we wszystkich 3 publikacjach z tego badania, jednak dla nieco innej próby – w publikacjach *De Gaspari 2006* i *Antonini 2007* podano wyniki w populacji ITT, a w publikacji *Antonini 2011* – dla mniejszej grupy pacjentów. **Z tego względu do analizy wyniki z pierwszego roku obserwacji ekstrahowano (o ile były dostępne) z publikacji *De Gaspari 2006*, a dla 5. roku obserwacji – z publikacji *Allegret 2011*.**

Opis metod oceny wyników leczenia, z uwzględnieniem rekomendacji towarzystw naukowych odnoszących się do wyboru narzędzi oceny (skal, kwestionariuszy), przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.

6.2.5. Heterogeniczność

Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie badania włączone do rozpatrywanego porównania są badaniami porównawczymi bez randomizacji i zaślepienia. W każdym z badań wybór terapii (APO-CSI lub DBS) wynikał w dużym stopniu z preferencji pacjenta (pacjenci spełniali kryteria kwalifikacji do obu terapii, dzięki czemu mogli wybierać pomiędzy DBS a APO-CSI).

W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* zastosowano zbliżone schematy badawcze, inne niż w badaniu *Elia 2012*. Badania *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* są badaniami prospektywnymi z równoległą grupą kontrolną, przeprowadzonymi w zbliżonej metodyce, jakkolwiek tylko w badaniu *De Gaspari 2006* porównywane kohorty dopasowano pod względem poziomu wybranych czynników klinicznych i dla pierwszego roku obserwacji przeprowadzono analizę ITT (co zwiększa wiarygodność wyników tego badania). Oba badania są badaniami wzdłużnymi, dzięki czemu możliwe jest porównanie grup interwencyjnych pod względem wielkości zmian w czasie. Trzecie włączone badanie (*Elia 2012*) istotnie różni się metodyką od omówionych badań prospektywnych – wyniki w zakresie skuteczności oceniano przekrojowo (tylko *posttest*) i nie jest możliwe porównanie zmian pomiędzy stanem sprzed rozpoczęcia terapii a stanem obserwowanym po określonym okresie leczenia (co przy braku randomizacji i istotnych różnicach w charakterystyce porównywanych grup znacząco ogranicza wiarygodność wniosków porównawczych). Badania *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* są więc badaniami wyższej jakości, zapewniającymi lepszą wiarygodność wniosków porównawczych, w porównaniu z badaniem *Elia 2012*.

Okres obserwacji w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* wynosił, odpowiednio, 6 mies. i rok oraz rok i 5 lat. W badaniu *Elia 2012* analizowane wyniki rejestrowano u pacjentów leczonych przez co najmniej rok, ale bez uwzględnienia stanu przed rozpoczęciem leczenia i zmian w czasie – wyniki typu *posttest* oceniono w ciągu dwóch kolejnych dni obserwacji, mają więc charakter przekrojowy („okres obserwacji” dotyczy w tym badaniu wyłącznie zdarzeń niepożądanych, opisanych retrospektywnie, z uwzględnieniem całego, co najmniej rocznego, okresu leczenia).

W żadnym z badań nie określono hipotezy badawczej ani nie wskazano pierwszorzędowego punktu końcowego. Istnieje więc ryzyko, że w przypadku niektórych (lub wszystkich) ocenianych punktów końcowych próby nie są wystarczająco liczebne dla wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy APO-CSI a DBS (niewystarczająca moc statystyczna). W takiej sytuacji możliwe jest wnioskowanie o przewadze (*superiority*) jednej z interwencji, w przypadku różnic istotnych statystycznie, natomiast wnioskowanie o porównywalności terapii w przypadku niespełnienia kryteriów statystycznej istotności różnicy obciążone jest znacznym ryzykiem fałszywych wniosków.^{4,5}

Heterogeniczność kliniczna

Do każdego z badań włączono pacjentów z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których fluktuacje ruchowe występowały pomimo stosowanej farmakoterapii, spełniających kryteria kwalifikacji do DBS. Na podstawie kryteriów włączenia można stwierdzić, że populacje badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* były względnie zbliżone, natomiast populacja badania *Elia 2012* obejmowała szczególną grupę pacjentów – tych, którzy dobrze tolerowali otrzymane leczenie (APO-CSI lub DBS), w związku z czym otrzymywali je przez co najmniej rok (do tego badania nie włączano pacjentów leczonych krócej jedną z tych terapii).

Liczebność rozpatrywanych prób była zbliżona i wynosiła od 18 do 25 chorych leczonych APO-CSI lub DBS. Przeciętne wieki w próbach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* są zbliżone, natomiast w badaniu *Elia 2012* grupa pacjentów poddawanych DBS jest dużo młodsza, zarówno od chorych 2 w pozostałych badaniach, jak i od grupy APO-CSI w tym samym badaniu (różnica statystycznie istotna). Badania *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* charakteryzują się również zbliżoną proporcją płci, natomiast w badaniu *Elia 2012* kobiety znacząco przeważają w grupie APO-CSI, a w grupie DBS dominują mężczyźni. Średni czas trwania choroby w momencie włączenia do badania w próbie *Elia 2012* jest dłuższy niż w dwóch pozostałych badaniach.

W badaniach włączonych do analizowanego porównania leczenie apomorfina w ciągłych wlewach podskórnych (APO-CSI), prowadzone w indywidualnie zoptymalizowanej dawce, porównywano do głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego. Dotychczas otrzymywane leczenie konwencjonalne, składające się z lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych mogło być

⁴ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003658&mid=WC0b01ac058009a3dc [Dostęp w dniu 13.03.2014]

⁵ ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials E9. February 1998, adopted by CPMP, March 1998, issued as CPMP/ICH/363/96
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf [Dostęp w dniu: 13.03.2014]

kontynuowane w dostosowanych dawkach ale w badaniu *Elia 2012* odrębnie oceniono wyniki po rozpoczęciu porannych infuzji apomorfiny lub stymulacji mózgu (jako monoterapii) oraz po podaniu (oprócz terapii ciągłych) porannej dawki lewodopy. Ograniczenia opisu interwencji w dostępnych publikacjach nie umożliwiają bardziej szczegółowego porównania interwencji pomiędzy badaniami, np. w zakresie średnich dawek apomorfiny lub energii stymulacji w grupach DBS.

Rozpatrując heterogeniczność ocenianych punktów końcowych można stwierdzić, że we wszystkich badaniach oceniano funkcje i powikłania ruchowe a w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* również objawy pozaruchowe, w tym neuropsychiatryczne oraz funkcjonowanie poznawcze. W poszczególnych badaniach stosowano jednak zróżnicowane wskaźniki/skale oceny poszczególnych objawów lub nie podawano pełnych danych niezbędnych do przeprowadzenia syntezy ilościowej (np. miar rozrzutu wokół średnich: SD, SE lub CI), w związku z czym możliwość przeprowadzenia ilościowej metaanalizy ogranicza się do nielicznych wyników (zmiany nasilenia dyskinez w skali AIMS i zaburzenia funkcjonowania poznawczego w skali MMSE), wyłącznie w przypadku badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*, dla wspólnego (rocznego) okresu obserwacji.

W analizie bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane opisano w badaniach *De Gaspari 2006* (w rocznym lub 5-letnim okresie obserwacji) oraz *Elia 2012* (w okresie leczenia, czyli ≥ 1 roku), a w badaniu *Alegret 2004* – tylko zdarzenia będące przyczyną wyłączenia pacjenta z badania (1 rok obserwacji). Możliwe jest przeprowadzenie metaanaliz szans poszczególnych zdarzeń niepożądanych w rocznym okresie obserwacji (dla badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*) oraz w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, dla badań *De Gaspari 2006* i *Elia 2012* (średni czas leczenia w zakresie od 21,9 mies. – grupa DBS w badaniu *Elia 2012* do 5 lat – grupa DBS w badaniu *De Gaspari 2006*).

Wnioski

Opisana heterogeniczność metodologiczna i kliniczna uzasadnia metaanalizę wyników badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*, jednak ze względu na zróżnicowanie badanych punktów końcowych możliwość przeprowadzenia metaanalizy ogranicza się do nielicznych parametrów skuteczności (zmiany nasilenia dyskinez w skali AIMS i zmian zaburzenia funkcjonowania poznawczego w skali MMSE), we wspólnym dla tych badań, rocznym okresie obserwacji.

W analizie bezpieczeństwa możliwe jest przeprowadzenie metaanaliz częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych w rocznym oraz w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (21,9 mies. – 5 lat).

6.2.6. Skuteczność

6.2.6.1. Kontrola stanów off (czas trwania, częstość)

Ocenę wpływu leczenia na czas trwania lub częstość (dzienną liczbę) stanów off przeprowadzono we wszystkich badaniach włączonych do analizowanego porównania, niemniej pomiędzy badaniami wystąpiły różnice w sposobie oceny lub raportowania wyników.

Zmianę średniego dziennego czasu trwania stanów off (w godzinach) oceniono w badaniu *Alegret 2004* i w badaniu *De Gaspari 2006* w rocznym okresie obserwacji. Wykonanie metaanalizy tego punktu końcowego nie było możliwe, ze względu na niepełne raportowanie w badaniu *Alegret 2004* (podano tylko wartości p zmian).

W 5-letnim okresie obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* raportowano ocenę czasu trwania stanów off w skali UPDRS – pytanie 39, wyłącznie w postaci procentowej zmiany liczby punktów w czasie; podano również liczby i odsetki pacjentów, u których uzyskano całkowite zniesienie stanów off (wynik „0” w UPDRS-39).

W badaniu *Elia 2012* oceniono tylko liczbę faz off dziennie, bez uwzględnienia czasu trwania liczonych epizodów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowane jako zmienne ciągłe.

Tabela 28
Kontrola stanów off w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*, *De Gaspari 2006*, *Elia 2012*)

Badanie /okres obserwacji	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
Skrócenie czasu trwania stanów off							
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	Czas trwania stanów off [godz./d]	APO-CSI	7	b.d.	b.d.	b.d.; p=0,002	n.d.
		DBS	9	b.d.	b.d.	b.d.; p=0,002	
<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	Czas trwania stanów off [godz./d]	APO-CSI	13	2,8 (0,8)	1,4 (0,5)	-1,4 (0,54); p<0,001	0,9 (0,4; 1,4)
		DBS	12	3,1 (1,0)	0,8 (0,7)	-2,3 (0,66); p<0,001	
<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	Czas trwania stanów off wg UPDRS-39 [pkt]	APO-CSI	12	b.d.	b.d.	-49%; ns	42% (n.d.)
		DBS	12	b.d.	b.d.	-91%; p<0,05	

Badanie /okres obserwacji	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
Liczba stanów off							
<i>Elia 2012 /≥1 rok*</i>	Dzienna liczba stanów off	APO-CSI	10	n.d.	17,8 (2,0)†	n.d.	11,1 (5,99; 16,21); p<0,01‡
		DBS	10	n.d.	6,7 (3,1)†	n.d.	

* Czas leczenia przed włączeniem do badania

† Średnia (SEM)

‡ Różnica średnich końcowych

W badaniu *Alegret 2004* przeciętny dzienny czas trwania stanów off został w rocznym okresie obserwacji istotnie ($p=0,002$) skrócony, zarówno w grupie APO-CSI, jak i w grupie DBS. W publikacji nie podano danych umożliwiających porównanie wielkości zmian pomiędzy tymi interwencjami.

W badaniu *De Gaspari 2006*, w rocznym okresie obserwacji w obu grupach nastąpiło istotne statystycznie ($p<0,001$) skrócenie łącznego dziennego czasu trwania stanów off, o 51% w grupie APO-CSI i o 76% w grupie DBS. Wielkości procentowych zmian świadczą, że obie terapie pozwoliły uzyskać poprawę istotną klinicznie. Odnotowana zmiana była średnio o 0,9 godziny większa w grupie DBS, różnica względem APO-CSI jest na granicy istotności statystycznej [MD=0,9 (95% CI: 0,4; 1,4)]. W obserwacji 5-letniej tego badania czas trwania stanów off został skrócony w obu grupach, ale zmiana w grupie APO-CSI nie osiągnęła istotności statystycznej (zmiana w grupie DBS istotna na poziomie $p<0,05$). Zmiana wyniku punktowego w pytaniu 39 UPDRS w grupie DBS była większa o 42 punkty procentowe ale w publikacji nie podano informacji umożliwiających ocenę istotności statystycznej różnicy zmian pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dzienna liczba stanów off (wyniki *posttest*) w badaniu *Elia 2012* była istotnie niższa w grupie DBS w porównaniu z grupą APO-CSI [MD=11,1 (5,99; 16,21)]. W badaniu nie oceniono jednak czasu trwania faz off.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowane jako zmienne dychotomiczne.

Tabela 29. Całkowite zniesienie stanów off (wynik "0" w UPDRS-39); APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006*)

Badanie /okres obserwacji	Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
<i>De Gaspari 2006 /5 lat</i>	Wynik „0” w UPDRS-39 (brak stanów off)	APO-CSI	12	3 (25,0)	0,17 (0,02; 1,28)	n.d.
		DBS	12	8 (66,7)		

Całkowite zniesienie stanów off (wynik „0” w skali UPDRS, pytanie 39) w badaniu *De Gaspari 2006* w okresie 5 lat obserwowano u 25% osób leczonych APO-CSI i 67% osób poddawanych DBS.

Iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego nie jest istotny statystycznie.

6.2.6.2. Ocena stanów on

Wpływ porównywanych terapii na wydłużenie lub zwiększenie liczby stanów on poddano ocenie w badaniach *Alegret 2004* i *Elia 2012*. W badaniu *Alegret 2004* oceniono czas trwania stanów on, a w badaniu *Elia 2012* – wyłącznie dzienną liczbę stanów on, z podziałem na stany on bez dyskinez, z nieuciążliwymi dyskinezami oraz z uciążliwymi dyskinezami.

Tabela 30.
Ocena stanów on w okresie obserwacji do 1 roku; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*, *Elia 2012*)

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
Skrócenie czasu trwania stanów on							
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	Czas trwania stanów on [godz./d]	APO-CSI	7	b.d.	b.d.	+63%; b.d.	20% (n.d.)
		DBS	9	b.d.	b.d.	+43%; b.d.	
Liczba stanów on							
<i>Elia 2012</i> /≥1 rok	Dzienna liczba stanów on bez dyskinez	APO-CSI	10	n.d.	3,3 (1,4) [†]	n.d.	-4,3 (-21,16; -7,45) [‡]
		DBS	10	n.d.	17,6 (3,2) [†]	n.d.	
	Dzienna liczba stanów on z nieuciążliwymi dyskinezami	APO-CSI	10	n.d.	3,6 (1,7) [†]	n.d.	2,9 (-0,57; 6,37) [‡]
		DBS	10	n.d.	0,7 (0,5) [†]	n.d.	
	Dzienna liczba stanów on z uciążliwymi i dyskinezami	APO-CSI	10	n.d.	0,1 (0,1) [†]	n.d.	0,1 (n.d.) [‡]
		DBS	10	n.d.	0,0 (b.d.) [†]	n.d.	

* * Czas leczenia przed włączeniem do badania

[†] Średnia (SEM)

[‡] Różnica średnich końcowych

W badaniu *Alegret 2004* w obu grupach w rocznej obserwacji nastąpiło wydłużenie łącznego czasu trwania stanów on względem wartości wyjściowej - o 63% u leczonych APO-CSI i o 43% w grupie DBS. Ta pozytywna zmiana była o 20 punktów procentowych większa w grupie APO-CSI; nie podano informacji o istotności statystycznej różnicy, a dane nie były wystarczające do oszacowania granic 95% CI.

W badaniu *Elia 2012* średnia dzienna liczba stanów on bez dyskinez była w momencie obserwacji (wartości *posttest*) istotnie niższa w grupie APO-CSI w porównaniu z grupą DBS [MD=-4,3 (95% CI: -21,16; -7,45)]. Dienne liczby stanów on z nieuciążliwymi dyskinezami oraz z uciążliwymi dyskinezami były porównywalne. Ponadto autorzy badania podają, że średnia liczba stanów on

ogółem była istotnie niższa u leczonych APO-CSI niż u leczonych DBS ($p < 0,001$); średnie dla grup pokazano wyłącznie na wykresie. W badaniu nie przeanalizowano łącznego czasu trwania faz *on*.

Powyższe wyniki wydają się rozbieżne (w badaniu *Alegret 2004* – na korzyść APO-CSI, w badaniu DBS – na korzyść DBS) należy jednak mieć na uwadze, że możliwe jest zwiększenie liczby stanów *on*, przy jednoczesnym skróceniu łącznego czasu ich trwania.

6.2.6.3. Funkcje ruchowe

Wpływ leczenia na zmianę sprawności ruchowej pacjentów oceniono we wszystkich badaniach włączonych do analizowanego porównania.

W każdym z badań zastosowano skalę UPDRS cz. III, do oceny: zmiany w zakresie najgorszego wyniku przed przyjęciem porannej dawki leków (*off score*) w rocznej obserwacji w badaniu *Allegret 2004*; zmiany wyniku przed przyjęciem porannej dawki leków w rocznej obserwacji oraz zmiany wyniku po przyjęciu leków (*on score*) w rocznej i 5-letniej obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006*; końcowych wyników (*posttest*) przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (tj. infuzji apomorfiny lub włączeniem stymulatora), po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej, najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (w tym bez i po standardowej dawce lewodopy) – w badaniu *Elia 2012*.

W badaniu *Elia 2012* oceniono również sprawność ruchową po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (*posttest*) za pomocą narzędzia *Hand tapping score* (tym bez i po standardowej dawce lewodopy) oraz czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (tym bez i po standardowej dawce lewodopy).

Tabela 31.
Ocena funkcji ruchowych w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012*)

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
Ocena w skali UPRDS-III							
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	Najgorszy wynik przed przyjęciem leków (<i>off score</i>) [pkt]	APO-CSI	7	b.d.	b.d.	-53%; b.d.	5% (n.d.); b.d.
		DBS	9	b.d.	b.d.	-58%; b.d.	
<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	Wynik przed przyjęciem leków (<i>off score</i>) [pkt]*	APO-CSI	13	32,1 (7,3)	32,9 (8,5)	0,8 (5,7); b.d.	18,6 (12,7; 24,5) ^{††}
		DBS	12	33,5 (12,9)	15,7 (7,0)	-17,8 (8,94); $p < 0,003$	
	Wynik po przyjęciu leków	APO-CSI	13	19,5 (15,6)	19,25 (14,5)	-0,25 (10,69); ns	2,65 (-3,8; 9,1)

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
	(on score) [pkt]	DBS	12	15,7 (7,3)	12,8 (5,9)	-2,9 (4,85); ns	
De Gaspari 2006 /5 rok	Wynik po przyjęciu leków (on score) [pkt]	APO-CSI	12	24,2 (10,3)	20,9 (14,6)	-3,3 (9,68); ns	-4,1 (-10,3; 2,1)
		DBS	12	19,4 (7,6)	20,2 (8,3)	0,8 (5,66); ns	
Elia 2012 /≥1 rok ^ε	Wynik przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (off score) [pkt]	APO-CSI	10	n.d.	47,8 (5,2) [†]	n.d.	18,4 (6,22; 30,58) [‡]
		DBS	10	n.d.	29,4 (3,4) [†]	n.d.	
	Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (on score) [pkt]	APO-CSI	10	n.d.	44,4 (4,6) [†]	n.d.	23,4 (13,23; 33,57); p<0,001 [‡]
		DBS	10	n.d.	21,0 (2,4) [†]	n.d.	
	Najlepszy wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (best motor on) [pkt]	APO-CSI	10	n.d.	36,9 (4,3) [†]	n.d.	20,0 (10,62; 29,38); p<0,01 [‡]
		DBS	10	n.d.	16,9 (2,1) [†]	n.d.	
	Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (on score) i po dawce lewodopy [pkt]	APO-CSI	10	n.d.	35,6 (5,9) [†]	n.d.	20,0 (7,66; 32,34); p<0,001 [‡]
		DBS	10	n.d.	15,6 (2,2) [†]	n.d.	
Hand tapping score							
Elia 2012 /n.d.	Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej ** [liczba uderzeń]	APO-CSI	10	n.d.	31,7 (4,5)	n.d.	-17,2 (-27,69; -6,71); p<0,01 [‡]
		DBS	10	n.d.	48,9 (2,9)	n.d.	
	Wynik po rozpoczęciu dziennej	APO-CSI	10	n.d.	39,1 (4,6)	n.d.	-13,7 (-24,36; -3,04); p<0,01 [‡]

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
	terapii ciągłej i po dawce lewodopy [‡] [liczba uderzeń]	DBS	10	n.d.	52,8 (2,9)	n.d.	
	Czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej ** [min.]	APO-CSI	10	n.d.	199,5 (65,7) [†]	n.d.	13,5 (-152,19; 179,19) [‡]
		DBS	10	n.d.	186,0 (53,2) [†]	n.d.	
	Czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po dawce lewodopy [‡] [min.]	APO-CSI	10	n.d.	196,7 (32,5) [†]	n.d.	37,7 (-35,02; 110,42) [‡]
		DBS	10	n.d.	159,0 (17,9) [†]	n.d.	

[‡] Czas leczenia przed włączeniem do badania

* W grupie DBS ocena przy włączonym stymulatorze

** Mierzony od rozpoczęcia infuzji lub stymulacji (po nocnej przerwie)

[‡] Mierzony od rozpoczęcia infuzji lub stymulacji (po nocnej przerwie) i podaniu porannej dawki lewodopy

[†] Średnia (SEM)

^{††} Wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji (przy $r=0,3$ 95% CI zawiera 0)

[‡] Różnica średnich końcowych

[‡] Rozbieżność pomiędzy wnioskiem z obliczeń własnych a danymi zawartymi w publikacji – wg publikacji różnica nie jest istotna statystycznie, wg obliczeń własnych 95% CI wskazuje na istotność statystyczną różnic

W badaniu Alegret 2004, w rocznej obserwacji, nastąpiła poprawa pod względem najgorszego wyniku w skali UPDRS-III (ocena przed przyjęciem porannej dawki leków) względem wartości wyjściowych, w obu badanych grupach. Zmiana była o 5 p.p. wyższa u leczonych DBS. W publikacji nie przedstawiono danych umożliwiających ocenę istotności statystycznej różnic.

W badaniu *De Gaspari 2006* w rocznej obserwacji odnotowano istotną statystycznie ($p<0,003$) poprawę wyniku w skali UPDRS-III - ocena przed przyjęciem porannej dawki leków (*off score*), względem wartości wyjściowej w grupie DBS, przy braku analogicznej zmiany w grupie APO-CSI. Różnica średnich zmian jest istotna statystycznie [MD=18,6 (95% CI: 12,7; 24,5)]. Należy jednak mieć na uwadze, że ocenę w grupie DBS dokonywano przy włączonym stymulatorze, a w grupie APO-CSI – przed rozpoczęciem dziennej infuzji apomorfiny, zatem grupy nie były traktowane jednakowo. Wyniki oceny dokonywanej po rozpoczęciu dziennego leczenia (UPDRS-III *on score*) nie różniły się istotnie pomiędzy APO-CSI a DBS, ani w pierwszym ani w piątym roku obserwacji.

Wszystkie dokonane w badaniu *Elia 2012* porównania końcowych wyników oceny w skali UPDRS-III (przed i po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej, najlepszy wynik po rozpoczęciu terapii ciągłej oraz wynik po rozpoczęciu terapii ciągłej i podaniu dawki lewodopy) są istotne statystycznie na korzyść DBS (średnie różnice zmian w zakresie 18,4 – 23,4 punktów). Różnice wyników końcowych w zakresie *Hand tapping score* (po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej oraz po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i dawce lewodopy) również są istotne statystycznie na korzyść DBS (średnie różnice

zmian wynoszą odpowiednio -13,7 i -17,2 punkty). Metodyka tego badania nie umożliwia jednak stwierdzenia, na ile różnice te są wynikiem odmiennych terapii, a nie skutkiem wpływu wyjściowych różnic klinicznych i demograficznych pomiędzy grupami (brak możliwości porównania wartości wyjściowych i zmian w czasie). Nie odnotowano istotnych różnic w czasie do wystąpienia najlepszego wyniku ruchowego od rozpoczęcia porannego leczenia pomiędzy APO-CSI a DBS.

6.2.6.4. Ocena dyskinez

Ocenę ruchów mimowolnych (dyskinez) przeprowadzono w każdym z badań włączonych do porównania. We wszystkich badaniach dokonano oceny nasilenia dyskinez w skali AIMS, ponadto w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* oceniono czas trwania dyskinez (w badaniu *De Gaspari 2006* – w skali UPDRS - pytanie 32, w badaniu *Alegret 2004* – nie opisano zastosowanej metody) oraz – w badaniu *De Gaspari 2006* – niesprawność związaną z dyskinezami (UPDRS, pytanie 33).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowane jako zmienne ciągłe.

Tabela 32.
Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt] w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*, *De Gaspari 2006*, *Elia 2012*)

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
Nasilenie dyskinez							
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt]	APO-CSI	7	b.d.	b.d.	b.d.; ns	n.d.
		DBS	9	b.d.	b.d.	b.d.; p=0,012	
<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt]	APO-CSI	13	9,1 (2,8)	9,4 (3,1)	0,3 (2,1); ns	8,6 (6,9; 10,3)
		DBS	12	10,2 (2,9)	1,9 (1,1)	-8,3 (2,2); p<0,001	
<i>Elia 2012</i> /≥1 rok†	Nasilenie dyskinez w skali AIMS bez porannej dawki lewodopy [pkt]	APO-CSI	10	n.d.	b.d.	n.d.	n.d.; ns
		DBS	10	n.d.	b.d.	n.d.	
	Nasilenie dyskinez w skali AIMS po porannej dawce lewodopy [pkt]‡	APO-CSI	10	n.d.	b.d.	n.d.	n.d.; p<0,05
		DBS	10	n.d.	b.d.	n.d.	

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
Czas trwania dyskinez							
<i>Alegret 2004 /1 rok</i>	Dzienny czas trwania dyskinez [b.d.]	APO-CSI	7	b.d.	b.d.	b.d.; ns	n.d.; b.d.
		DBS	9	b.d.	b.d.	-62%; b.d.	
<i>De Gaspari 2006 /1 rok</i>	Czas trwania dyskinez wg UPDRS-32 [pkt]	APO-CSI	12	b.d.	b.d.	0%*; ns	100%; b.d.
		DBS	12	b.d.	b.d.	-100%*; p<0,05	
<i>De Gaspari 2006 /5 lat</i>		APO-CSI	12	b.d.	b.d.	-6%*; ns	61,5%; b.d.
		DBS	12	b.d.	b.d.	-67,5%*; p<0,05	
Niesprawność związana z dyskinezami							
<i>De Gaspari 2006 /1 rok</i>	Niesprawność związana z dyskinezami wg UPDRS-33 [pkt]	APO-CSI	12	b.d.	b.d.	-10%*; ns	78%; b.d.
		DBS	12	b.d.	b.d.	-88%*; p<0,05	
<i>De Gaspari 2006 /5 lat</i>		APO-CSI	12	b.d.	b.d.	-5%*; ns	67,5% (b.d.)
		DBS	12	b.d.	b.d.	-72,5%*; p<0,05	

† Czas leczenia przed włączeniem do badania

* Wynik mierzony od rozpoczęcia infuzji lub stymulacji (po nocnej przerwie) i podaniu porannej dawki lewodopy

* Wynik przybliżony - odczytany z wykresu (Antonini 2011, Fig.1)

W rocznym okresie obserwacji w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* obserwowano poprawę wyników w skali AIMS względem wartości wyjściowych u pacjentów poddawanych DBS; w grupach leczonych APO-CSI nie odnotowano istotnych zmian. Różnica średnich zmian obliczona na podstawie wyników badania *De Gaspari 2006* była istotna statystycznie na korzyść DBS [MD=8,6 (95% CI: 6,9; 10,3)]. Różnica końcowych wyników w skali AIMS w badaniu *Elia 2012* nie była istotna statystycznie w ocenie po rozpoczęciu terapii ciągłej (APO-CSI lub DBS) jako monoterapii; w ocenie przeprowadzonej po podaniu porannej dawki lewodopy wynik w grupie DBS był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie APO-CSI (p<0,05).

W badaniu *Alegret 2004* w rocznym okresie obserwacji odnotowano obniżenie czasu trwania dyskinez o 62% w grupie DBS; w grupie APO-CSI nie odnotowano zmiany istotnej statystycznie. Podane informacje nie były wystarczające do oceny statystycznej istotności różnicy zmian pomiędzy porównywanymi grupami.

W badaniu *De Gaspari 2006* obserwowano istotną statystycznie poprawę ($p < 0,05$) w zakresie czasu trwania dyskinez ocenianego w skali UPDRS (pytanie 32) oraz niesprawności związanej z dyskinezami (UPDRS, pytanie 33) w pierwszym i piątym roku obserwacji w grupie pacjentów poddawanych DBS. Zmiany obserwowane w grupie leczonych APO-CSI nie były istotne statystycznie. Podane informacje nie były wystarczające do oceny statystycznej istotności różnicy zmian pomiędzy porównywanymi grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowane jako dychotomiczne.

Tabela 33.
Zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (poprawa/brak zmiany/pogorszenie) w 1 roku obserwacji; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*)

Badanie /okres obserwacji	Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	Poprawa w skali AIMS	APO-CSI	7	3 (42,9)	n.d.	n.d.
		DBS	9	b.d.		
	Brak zmiany w skali AIMS	APO-CSI	7	1 (14,3)	n.d.	n.d.
		DBS	9	b.d.		
	Pogorszenie w skali AIMS	APO-CSI	7	3 (42,9)	n.d.	n.d.
		DBS	9	b.d.		
<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	Całkowite ustąpienie dyskinez (wynik „0” w UPDRS-32 i UPDRS-33)	APO-CSI	12	b.d.	n.d.	n.d.
		DBS	12	6 (50,0)		

W badaniu *Alegret 2004* poprawę, jak i pogorszenie wyników w skali AIMS po roku leczenia odnotowano u jednakowego odsetka (42,9%) chorych leczonych APO-CSI. Nie podano analogicznych danych dla grupy DBS. W badaniu *De Gaspari 2003*, w piątym roku obserwacji, 50% chorych poddawanych DBS uzyskało ocenę „0” w pytaniu 32 i 33 skali UPDRS, co jest równoznaczne z całkowitym zniesieniem dyskinez; nie podano analogicznych danych dla grupy APO-CSI.

6.2.6.5. Nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych

Nasilenie i częstość objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI przeprowadzono w badaniu *De Gaspari 2006* – w okresie obserwacji 1 roku i 5 lat.

Kwestionariusz NPI służy do oceny objawów neuropsychiatrycznych u osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne. Wyższa liczba punktów w skali NPI oznacza większe nasilenie/częstość objawów.

Tabela 34.
Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI [pkt] w okresie obserwacji 1 i 5 lat; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
1 rok	APO-CSI	13	10,08 (15,15)	10,92 (11,29)	0,84 (10,02); ns	-10,74 (-17,5; -4,0)†
	DBS	12	6,58 (9,83)	18,16 (10,24)	11,58 (7,11); p=0,02	
5 lat	APO-CSI	8	10 (15)	12 (11)	2 (9,92); ns	-5 (-12; 2)
	DBS	12	6 (9)	13 (12)	7 (7,94); p<0,05	

† Wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji (przy $r=0,3$ 95% CI zawiera 0)

Zarówno w pierwszym, jak i w piątym roku obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie oceny objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI u pacjentów poddawanych DBS. Za podwyższenie wyników w grupie DBS odpowiadało pojawienie się takich objawów, jak lęk, apatia i depresja, a u 1 osoby – zachowania hipomaniakalne. Wielkość zmian notowanych w grupie DBS świadczy o istotności klinicznej obserwowanego pogorszenia. W tym samym czasie nie obserwowano niekorzystnych zmian u osób leczonych APO-CSI.

Obliczona różnica średnich zmian APO-CSI vs DBS jest istotna statystycznie dla pierwszego roku obserwacji, na korzyść APO-CSI [MD=-10,74 (95%: -17,5; -4,0)].

6.2.6.6. Nasilenie depresji

Wpływ leczenia na nasilenie objawów depresji oceniono w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*, w okresie obserwacji, odpowiednio, 6 miesięcy i roku oraz roku i 5 lat.

W badaniu *Alegret 2004* zastosowano kwestionariusz BDI, a w badaniu *De Gaspari 2006* – HDRS-17. Wyższa liczba punktów w obu wymienionych skalach oznacza większe nasilenie objawów depresji.

Tabela 35.
Nasilenie depresji w okresie obserwacji 6 mies.-5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006)

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
Alegret 2004 /6 mies.	Wynik w skali BDI [pkt]	APO-CSI	7	20,57 (11,44)	21,43 (11,49)	0,86 (8,11); ns	4,86 (-3,2; 12,9)
		DBS	9	24,29 (11,29)	20,29 (11,66)	-4,00 (8,12); ns	
Alegret 2004 /1 rok		APO-CSI	7	20,57 (11,44)	21,86 (11,32)	1,29 (8,05); ns	3,29 (-4,6; 11,1)
		DBS	9	24,29 (11,29)	22,29 (6,21)	-2,00 (7,80); ns	
De Gaspari 2006 /1 rok	Wynik w skali HDRS-17 [pkt]	APO-CSI	13	10,00 (7,32)	7,46 (5,98)	-2,54 (4,87); ns	-4,71 (-8,1; -1,4)†
		DBS	12	4,83 (2,69)	7,0 (5,2)	2,17 (3,65); ns	
De Gaspari 2006 /5 lat		APO-CSI	8	10 (7)	7 (9)	-3,00 (5,96); ns	-6,0 (-9,6; -2,4)
		DBS	12	5 (3)	8 (4)	3,00 (2,65); ns	

† Wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji (przy $r=0,3$ 95% CI zawiera 0)

W rocznej obserwacji w badaniu *Alegret 2004* nie odnotowano istotnych zmian nasilenia objawów depresji, mierzonych skalą BDI, względem poziomu wyjściowego w żadnej z porównywanych grup. Obliczona różnica średnich zmian nie wskazuje również na istotną różnicę pomiędzy APO-CSI a DBS.

Również w badaniu *De Gaspari 2006* zmiany nasilenia depresji w skali HDRS-17, które nastąpiły w okresie obserwacji (poprawa w grupie APO-CSI i pogorszenie w grupie DBS) nie były istotne statystycznie względem wartości wyjściowych. Niemniej obliczone na podstawie danych zawartych w publikacjach różnice średnich zmian pomiędzy APO-CSI a DBS są istotne statystycznie – zarówno w rocznym [MD=-4,71 (95% CI: -8,1; -1,4)], jak i w pięcioletnim [MD=-6,0 (95% CI: -9,6; -2,4)] okresie obserwacji, na korzyść APO-CSI. Wielkość różnic, jak i fakt braku istotności statystycznej zmian wewnątrzgrupowych, sugeruje jednak, że obliczone różnice mogą nie być istotne klinicznie.

6.2.6.7. Zaburzenia funkcji poznawczych

Ocenę funkcji poznawczych w skali MMSE przeprowadzono w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*, w okresie obserwacji, odpowiednio, 6 miesięcy i roku oraz roku i 5 lat. Wyższy wynik w skali MMSE oznacza lepszą sprawność umysłową. Wynik <24 punktów (na 30 możliwych) wskazuje na otępienie.

Tabela 36.
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt] w okresie obserwacji 6 mies. - 5 lat;
APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*, *De Gaspari 2006*)

Badanie /okres obs.	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
<i>Alegret 2004</i> /6 mies.	APO-CSI	7	27,86 (1,57)	26,86 (2,19)	-1,00 (1,45); ns	-1,11 (-2,6; 0,4)
	DBS	9	26,89 (1,90)	27,00 (2,45)	0,11 (1,62); ns	
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	APO-CSI	7	27,86 (1,57)	27,14 (1,95)	-0,72 (1,29); ns	-1,42 (-2,46, -0,37)
	DBS	9	26,89 (1,90)	27,63 (1,60)	0,74 (1,27); ns	
<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	APO-CSI	13	28,32 (2,49)	27,58 (4,61)	-0,74 (3,20); ns	-1,42 (-2,46, -0,37)
	DBS	12	28,80 (1,78)	29,38 (1,06)	0,58 (1,21); ns	
<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	APO-CSI	8	29 (2)	29 (2)	0,0 (1,41); ns	0,0 (-1,1; 1,1)
	DBS	12	29 (2)	29 (1)	0,0 (1,41); ns	

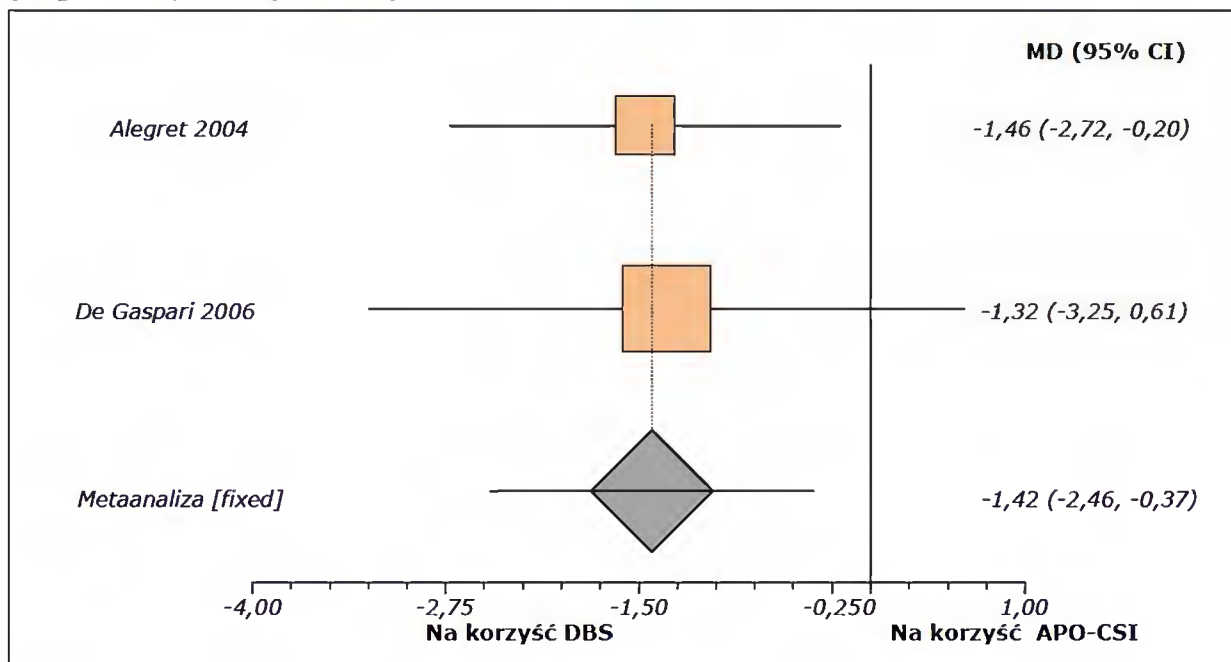
W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie zmian wyników MMSE względem wartości wyjściowej – w żadnej z porównywanych grup interwencyjnych. Niemniej średnie wyniki w półrocznym i rocznym okresie obserwacji uległy nieznacznemu obniżeniu w grupach leczonych APO-CSI oraz niewielkiej poprawie – w grupach poddawanych DBS. W 5-letniej obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* średnie wyniki końcowe w obydwu grupach nie różniły się od wyników początkowych.

Różnice średnich zmian pomiędzy grupami APO-CSI i DBS obliczone na podstawie wyników z półrocznej (*Alegret 2004*) i 5-letniej (*De Gaspari 2006*) obserwacji nie są istotnie statystycznie. Wyniki uzyskane w obserwacji rocznej poddano metaanalizie.

Wartości MD wyliczone dla pojedynczych badań oraz wynik metaanalizy w postaci średniej ważonej różnic zmian wyników w skali MMSE w rocznym okresie obserwacji przedstawiono poniżej.

Wykres 1.

Średnia ważona różnica zmian wyniku w skali MMSE w rocznym okresie obserwacji; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006)



Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności wyników; Cochran $Q = 0,015$ ($df=1$), $p=0,90$. Średnia ważona różnic zmian wyników w skali MMSE, odnotowanych w 2 badaniach w rocznym okresie obserwacji, wynosi -1,42 (95% CI: -2,46; -0,37) i jest istotna statystycznie ($p=0,0081$). Obserwowane zmiany były jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie (nie spadły poniżej 24 punktów). Można zatem wnioskować, że opisana różnica pomiędzy APO-CSI a DBS nie jest istotna klinicznie. Nie była to również zmiana trwała (brak różnic w obserwacji 5-letniej).

Ponadto w przeprowadzonej analizie wrażliwości wartości granic 95% CI wokół MD oszacowanej na podstawie wyników badania *Alegret 2004* wykazywały wrażliwość na zmianę wartości przyjętego współczynnika korelacji – przy obniżeniu założonej wartości 0,75 do 0,5 95% CI zawierał wartość 0.

6.2.6.8. Zaburzenia funkcji płata czołowego

W badaniu *Alegret 2004* oceniono objawy zaburzeń funkcji płata czołowego kory mózgowej za pomocą testów neuropsychologicznych: Testu Interferencji Stroopa, TMT B oraz Testu Fluencji Słownej. Niższa liczba punktów w wymienionych testach oznacza gorszy stan badanych funkcji.

Tabela 37.
Zaburzenia funkcji płata czołowego w okresie obserwacji 6 mies.-1 roku; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*)

Parametr	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
Wynik Testu Interferencji Stroopa [pkt]	6 mies.	APO-CSI	7	100,85 (45,20)	75,26 (20,75)	-25,59 (32,66); ns	-5,33 (-38,8; 28,1)
		DBS	9	90,02 (51,50)	69,76 (29,24)	-20,26 (35,33); ns	
	1 rok	APO-CSI	7	100,85 (45,20)	71,25 (42,45)	-29,60 (31,10); ns	-14,54 (-46,7; 17,6)
		DBS	9	90,02 (51,50)	74,96 (34,38)	-15,06 (34,33); ns	
Wynik testu TMT B [pkt]	6 mies.	APO-CSI	7	119,50 (91,61)	194,00 (99,48)	74,50 (67,96); ns	75,35 (2,7; 148,0)†
		DBS	9	295,14 (101,24)	294,29 (120,13)	-0,85 (80,24); ns	
	1 rok	APO-CSI	7	119,50 (91,61)	210,50 (163,07)	91,00 (112,14); ns	76,43 (-28,9; 181,7)
		DBS	9	295,14 (101,24)	309,71 (148,88)	14,57 (99,02); ns	
Wynik Testu Fluencji Słownej [pkt]	6 mies.	APO-CSI	7	22,71 (10,80)	24,57 (14,93)	1,86 (9,88); ns	7,72 (-0,4; 15,8)
		DBS	9	22,86 (7,86)	17,00 (6,08)	-5,86 (5,20); p<0,05*	
	1 rok	APO-CSI	7	22,71 (10,80)	22,86 (13,31)	0,15 (8,84); ns	4,01 (-3,4; 11,4)
		DBS	9	22,86 (7,86)	19,00 (6,00)	-3,86 (5,20); ns	

† Wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji (przy $r=0,5$ 95% CI zawiera 0)

* Wyniki wszystkich pacjentów były w normie przed rozpoczęciem leczenia DBS, a po 6 mies. leczenia u 3 stwierdzono wykonanie wskazujące na upośledzenie funkcji płata czołowego

W 6-miesięcznym okresie obserwacji w badaniu *Alegret 2004* u chorych w grupie DBS stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie wyników Testu Fluencji Słownej; w grupie APO-CSI nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w tym zakresie. Obliczona różnica średnich zmian pomiędzy grupami APO-CSI i DBS nie jest jednak istotna statystycznie. Zmiany wyników testu TMT

B (poprawa w grupie APO-CSI i pogorszenie w grupie DBS) względem wartości wyjściowych w żadnej z grup nie były statystycznie istotne ale obliczona średnia różnica tych zmian wskazuje na istotną statystycznie różnicę [MD=75,35 (95% CI: 2,7; 148,0)], na korzyść APO-CSI.

W rocznej obserwacji autorzy badania *Alegret 2004* nie odnotowali istotnych zmian wyników powyższych testów w żadnej z grup. Obliczone różnice średnich zmian również nie wskazują na statystyczną istotność różnic pomiędzy APO-CSI i DBS.

6.2.6.9. Zaburzenia pamięci

Procesy pamięciowe oceniono za pomocą testów neuropsychologicznych w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*, w okresie obserwacji, odpowiednio, 6 miesięcy i roku oraz roku i 5 lat. W badaniu *Alegret 2004* zastosowano test pamięci deklaratywnej RAVLT, a w badaniu *De Gaspari 2006* zbadano pamięć słowną (CVLT) i wzrokowo-przestrzenną pamięć krótkotrwałą (CORSI) – wyłącznie u pacjentów w grupie APO-CSI.

Tabela 38.
Zaburzenia pamięci w okresie obserwacji 6 mies.-5 lat; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*, *De Gaspari 2006*)

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
<i>Alegret 2004</i> /6 mies.	Pamięć deklaratywna - wynik w skali RAVLT [pkt]	APO-CSI	7	39,00 (10,10)	42,71 (14,08)	3,71 (9,32); ns	6,14 (-2,2; 14,5)
		DBS	9	38,43 (10,81)	36,00 (8,76)	-2,43 (7,18); ns	
<i>Alegret 2004</i> /1 rok		APO-CSI	7	39,00 (10,10)	40,57 (8,02)	1,57 (6,70); ns	3,43 (-3,5; 10,4)
		DBS	9	38,43 (10,81)	36,57 (10,01)	-1,86 (7,40); ns	
<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	Pamięć słowna - wynik w skali CVLT [pkt]	APO-CSI	13	45,62 (9,74)	53,65 (20,36)	8,03 (14,56); ns	n.d.
		DBS	12	b.d.*	b.d.*	b.d.*	
<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat		APO-CSI	8	48 (7)	57 (20)	9,00 (15,46); ns	n.d.
		DBS	12	b.d.*	b.d.*	b.d.*	

Badanie /okres obs.	Parametr	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
De Gaspari 2006 /1 rok	Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna - wynik testu CORSI [pkt]	APO-CSI	13	4,90 (0,56)	4,25 (1,37)	-0,65 (1,02); ns	n.d.
		DBS	12	b.d.*	b.d.*	b.d.*	
De Gaspari 2006 /5 lat		APO-CSI	8	5 (1)	5 (1)	0,00 (0,71); ns	n.d.
		DBS	12	b.d.*	b.d.*	b.d.*	

*Testy CVLT i CORSI wykonano wyłącznie w grupie APO-CSI

W badaniach nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych ani różnic pomiędzy grupami APO-CSI i DBS w zakresie badanych procesów pamięciowych.

6.2.6.10. Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej

W badaniu *Alegret 2004* oceniono sprawność wzrokowo-ruchową za pomocą testów neuropsychologicznych: Test Nazywania Kolorów Stroopa oraz TMT A. Niższa liczba punktów w wymienionych testach oznacza gorszy stan badanych funkcji.

Tabela 39. Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej w okresie obserwacji 6 mies.-1 roku; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*)

Parametr	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
Wynik Testu Nazywania Kolorów Stroopa [pkt]	6 mies.	APO-CSI	7	53,00 (16,69)	50,33 (11,99)	-2,67 (11,05); ns	7,33 (-1,6; 16,2)
		DBS	9	46,14 (8,11)	36,14 (5,52)	-10,00 (5,39); p<0,05*	
	1 rok	APO-CSI	7	53,00 (16,69)	50,00 (12,46)	-3,00 (11,04); ns	6,71 (-2,2; 15,6)
		DBS	9	46,14 (8,11)	36,43 (5,94)	-9,71 (5,37); p<0,05**	
Wynik TMT A [pkt]	6 mies.	APO-CSI	7	82,71 (70,72)	74,00 (32,21)	-8,71 (51,21); ns	-14,85 (-59,7; 30,0)
		DBS	9	98,86 (52,74)	105,00 (50,43)	6,14 (36,54); ns	
	1 rok	APO-CSI	7	82,71 (70,72)	73,57 (37,26)	-9,14 (49,37); ns	9,29 (-34,4; 52,9)
		DBS	9	98,86 (52,74)	80,43 (28,99)	-18,43 (36,45); ns	

* Przed rozpoczęciem leczenia DBS wyniki 6 pacjentów były prawidłowe i u 4 z nich wynik był poniżej normy po 6 mies. leczenia; u 3 chorych z wynikami przedoperacyjnymi poniżej normy nie odnotowano poprawy

** U 8 chorych wyniki były pogorszone względem poziomu wyjściowego

W badaniu *Alegret 2004*, w półrocznym i rocznym okresie obserwacji, stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie sprawności wzrokowo-ruchowej wg oceny w Teście Nazywania Kolorów Stroopa u chorych w grupie DBS; w grupie APO-CSI nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w tym zakresie. Obliczona różnica średnich zmian pomiędzy grupami APO-CSI i DBS nie jest jednak istotna statystycznie.

Nie odnotowano żadnych istotnych zmian sprawności wzrokowo-ruchowej u chorych leczonych APO-CSI.

6.2.6.11. Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej

W badaniu *Alegret 2004* oceniono sprawność wzrokowo-przestrzenną pacjentów przy użyciu testu JLO. Niższa liczba punktów oznacza gorszy stan badanych funkcji.

Tabela 40.
Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO [pkt] w okresie obserwacji 6 mies. i 1 roku; APO-CSI vs DBS (*Alegret 2004*)

Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD), p	MD zmian (95% CI)
6 mies.	APO-CSI	7	15,57 (7,98)	16,00 (7,44)	0,43 (5,48); ns	2,72 (-2,2; 7,7)
	DBS	9	15,29 (6,52)	13,00 (4,90)	-2,29 (4,31); ns	
1 rok	APO-CSI	7	15,57 (7,98)	16,00 (7,26)	0,43 (5,43); ns	3,01 (-2,0; 8,0)
	DBS	9	15,29 (6,52)	12,71 (6,47)	-2,58 (4,59); ns	

Nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych ani różnic pomiędzy grupami APO-CSI i DBS w zakresie sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO.

6.2.6.12. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych

Średnie dzienne dawki leków przeciwparkinsonowych w każdym z badań włączonych do porównania wyrażono jako równoważnik dawki lewodopy (LDE). Tylko w badaniu *De Gaspari 2006* dostępne były zarówno wartości wyjściowe jak i wartości odnotowane w okresie obserwacji. W badaniu *Alegret 2004* nie podano wartości końcowych, a w badaniu *Elia 2012* (odpowiednio do metodyki tego badania) podano tylko wartości końcowe.

Tabela 41.
Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg/d] w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012)

Badanie /okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD); p	MD zmian (95% CI)
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	APO-CSI	7	1 462,86 (448,88)	438,86** (b.d.)	-1024,00** (b.d.); b.d.	-522,62 (b.d.)
	DBS	9	1 166,00 (486,26)	664,62** (b.d.)	-501,38** (b.d.); b.d.	
<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	APO-CSI	13	665,98 (215)	470 (229)	-195,98 (157,52); p<0,034	410,02 (32,6; 787,5)††
	DBS	12	980 (835)	374 (284)	-606 (649,75); p<0,003	
<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	APO-CSI	12	785,4 (251,9)	460,4 (518,5)	-325 (369,3); p<0,05	72,10 (-189,3; 333,5)
	DBS	12	770 (440,9)	372,9 (280,3)	-397,1 (295,95); p<0,05	
<i>Elia 2012</i> /≥1 rok*	APO-CSI	10	n.d.	655,0 (180,0)†	n.d.	3,0 (-413,0; 419,0)‡
	DBS	10	n.d.	652,0 (112,5)†	n.d.	

* Czas leczenia przed włączeniem do badania

** Obliczono na podstawie zmian procentowych podanych w publikacji

† Średnia (SEM)

†† Wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji (przy $r=0,3$ 95% CI zawiera 0)

‡ Różnica średnich końcowych

W badaniu *Alegret 2004*, w rocznej obserwacji, średnia dawka leków przeciwparkinsonowych została zredukowana o 70% w grupie APO-CSI i o 43% w grupie DBS (brak informacji o statystycznej istotności zmian). Średnio redukcja LDE w grupie leczonych APO-CSI była o 523 mg większa, niż w grupie DBS.

W badaniu *De Gaspari 2006* w każdym z analizowanych okresów obserwacji (1 rok i 5 lat) rozpoczęcie ciągłej stymulacji dopaminergicznej (APO-CSI lub DBS) związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem dawki uprzednio stosowanych leków dopaminergicznych.

Obliczona różnica średnich zmian wskazuje, że w rocznej obserwacji redukcja LDE jest istotnie większa w grupie DBS [MD=410,02 (95% CI: 32,6; 787,5)]. W okresie 5-letnim różnica zmian pomiędzy grupami APO-CSI i DBS jest mniejsza [MD=72,10 (95% CI: -189,3; 333,5)] i nie spełnia kryterium istotności statystycznej.

Różnica średnich końcowych LDE, obliczona na podstawie danych z badania *Elia 2012*, nie jest istotna statystycznie.

6.2.7. Bezpieczeństwo

Informacje na temat zdarzeń niepożądanych (w zakresie nieobjętym skalami i kwestionariuszami raportowanymi w części dotyczącej skuteczności), jakie wystąpiły w okresie obserwacji, podano w publikacjach z badań *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*; w badaniu *Alegret 2004* opisano zdarzenia neuropsychiatryczne. Informacje o przerwaniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podano w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2003*.

6.2.7.1. Zgon

Zgony w badanej próbie opisano wyłącznie w publikacji z badania *De Gaspari 2006*, w 5-letnim okresie obserwacji.

Tabela 42.
Zgony; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006*)

Zdarzenie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Zgon, bez względu na przyczynę	5 lat	APO-CSI	12	3 (25,0)	9,21 (0,43; ∞)	n.d.
		DBS	12	0 (0)		

W 5-letniej obserwacji odnotowano 3 zgony w kohorcie pacjentów leczonych APO-CSI, z następujących przyczyn: rak pęcherza moczowego (wiek pacjenta: 71 lat, czas leczenia apomorfina: 14 mies.); zapalenie płuc (wiek pacjenta: 71 lat, czas leczenia apomorfina: 40 mies.); ostra niewydolność serca (wiek pacjenta: 69 lat, czas leczenia apomorfina: 54 mies.). Nie odnotowano zgonów w grupie leczonych DBS.

Iloraz szans zgonu nie jest istotny statystycznie.

6.2.7.2. Objawy psychiatryczne

Występowanie objawów psychiatrycznych w okresie obserwacji opisano w każdym z badań włączonych do porównania.

Tabela 43.
Objawy psychiatryczne; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006, Elia 2012*)

Zdarzenie	Badanie/okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Zachowania hipomaniakalne	<i>De Gaspari 2006</i> /1 rok	APO-CSI	13	0 (0)	0,13 (0,00; 6,30) [†]	n.d.
		DBS	12	1 (8,3)		

Zdarzenie	Badanie/okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Apatia, lęk, depresja	De Gaspari 2006 /5 lat	APO-CSI	12	0 (0)	0,08 (0,00; 1,34)†	n.d.
		DBS	12	4 (33,3)		
Omamy wzrokowe	Alegret 2004 /1 rok	APO-CSI	9	1 (11,1)	7,39 (0,46; 118,13)†	n.d.
		DBS	9	0 (0)		
	Elia 2012 /≥1 rok	APO-CSI	10	1 (10,0)		
		DBS	10	0 (0)		

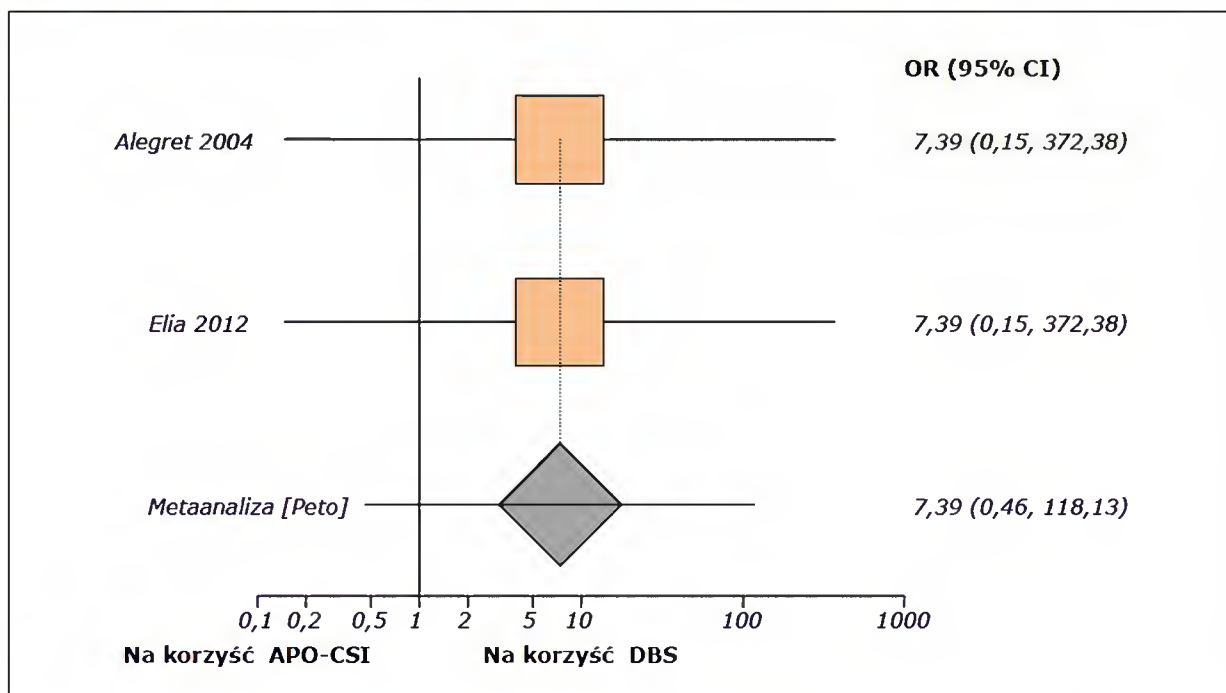
† Obliczono metodą Peto

W 5-letniej obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* w grupie DBS odnotowano wystąpienie apatii, lęku i depresji u 4 leczonych osób. Ponadto w rocznej obserwacji raportowano zachowania hipomaniakalne u 1 osoby leczonej DBS. U żadnej z nich nie notowano zaburzeń zachowania wymagających konsultacji psychiatrycznej przed rozpoczęciem DBS. Objawy psychiatryczne w żadnym z przypadków nie prowadziły do przerwania leczenia. Nie opisano przypadków wystąpienia objawów psychiatrycznych w grupie APO-CSI. Ilorazy szans wystąpienia opisanych zaburzeń nie są istotne statystycznie.

W badaniu *Alegret 2004* wystąpienie omamów wzrokowych u jednego pacjenta, 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia APO-CSI, doprowadziło do przerwania udziału w badaniu. W badaniu *Elia 2012* u jednej osoby w grupie APO-CSI wystąpiły omamy wzrokowe o łagodnym nasileniu. Zastosowano leczenie niskimi dawkami kwetiapiny.

Wartości OR wyliczone dla pojedynczych badań oraz wynik metaanalizy ilorazu szans wystąpienia omamów wzrokowych w okresie obserwacji przedstawiono poniżej.

Wykres 2.
Metaanaliza ilorazu szans omamów wzrokowych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, Elia 2012)



Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności wyników; Cochran Q = 0 (df=1), P>0,9999. Obliczony w wyniku metaanalizy wyników 2 badań iloraz szans wystąpienia omamów wzrokowych w co najmniej rocznym okresie obserwacji wynosi 7,39 (95% CI: 0,46; 118,13) i nie jest istotny statystycznie (p=0,16).

6.2.7.3. Senność

Częstość występowania senności opisano w badaniach *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*.

Tabela 44.
Senność; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006, Elia 2012*)

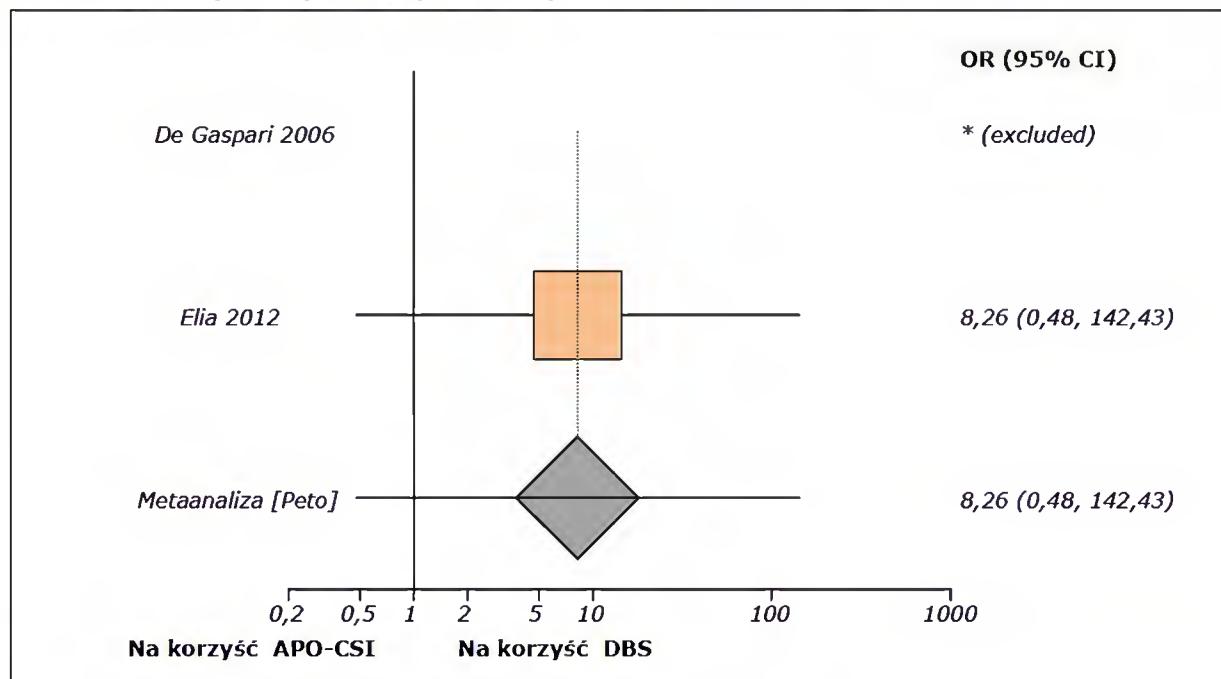
Zdarzenie	Badanie/okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Senność	<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	APO-CSI	12	0 (0)	8,26 (0,48; 142,43)†	n.d.
		DBS	12	0 (0)		
	<i>Elia 2012</i> /≥1 rok	APO-CSI	10	2 (20,0)		
		DBS	10	0 (0)		

† Obliczono metodą Peto

W badaniu *De Gaspari 2006* żadna z porównywanych interwencji nie była związana ze zwiększoną sennością. W badaniu *Elia 2012* przejściową, nadmierną senność w ciągu dnia odnotowano u 2 pacjentów w grupie APO-CSI.

Wartości OR wyliczone dla pojedynczych badań oraz wynik metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 3.
Metaanaliza ilorazu szans senności w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006, Elia 2012*)



Wyniki badania *De Gaspari 2006* zostały wykluczone z metaanalizy ze względu na zerowe liczby zdarzeń w obu grupach (w związku z czym nie badano heterogeniczności statystycznej). Iloraz szans wystąpienia senności wynosi 8,26 (95% CI: 0,48; 142,43) i nie jest istotny statystycznie ($p=0,15$).

6.2.7.4. Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu

Występowanie zdarzeń niepożądanych w miejscu wlewu opisano w badaniach *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*.

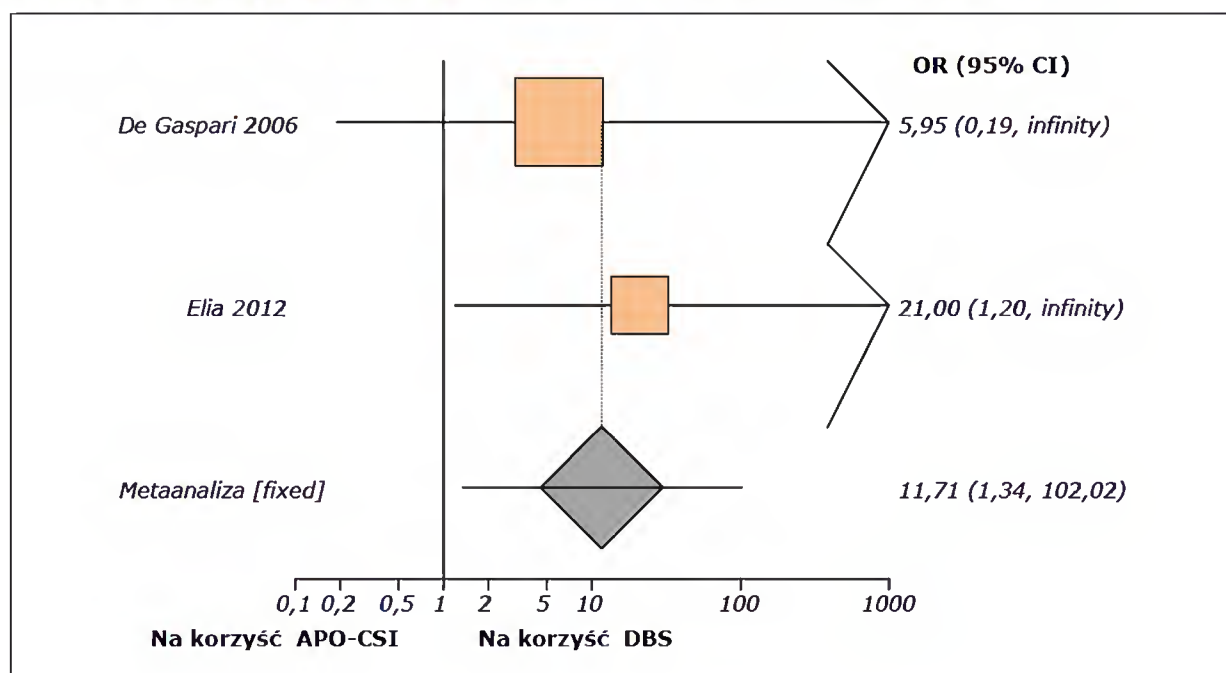
Tabela 45.
Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)

Zdarzenie	Badanie /okres obs.	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Zapalenie tkanki podskórnej /guzki podskórne	De Gaspari 2006 /5 lat	APO-CSI	12	2 (16,7)	11,71 (1,34; 102,02)	4 (2; 10)
		DBS	12	0 (0)		
	Elia 2012 /≥1 rok	APO-CSI	10	5 (50,0)		
		DBS	10	0 (0)		

W badaniu *De Gaspari 2006* w okresie obserwacji do 5 lat w grupie APO-CSI (średni czas leczenia: 30 mies.) u dwóch pacjentów wystąpiło zapalenie tkanki podskórnej i wrzodziejące guzki, które doprowadziły do przerwania leczenia. W badaniu *Elia 2012* u 5 pacjentów obserwowano objawy ogniskowego zapalenia tkanki podskórnej w postaci guzków podskórnych. Odnotowane zmiany miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Wartości OR wyliczone dla pojedynczych badań oraz wynik metaanalizy ilorazu szans wystąpienia zapalenia tkanki podskórnej/guzków podskórnych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji przedstawiono poniżej.

Wykres 4.
Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia tkanki podskórnej/guzków podskórnych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)



Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności wyników; Breslow-Day = 1,03 (df=1), p=0,31; Cochran Q = 0,32 (df=1), p=0,57. Obliczony w wyniku metaanalizy wyników 2 badań iloraz szans wystąpienia zapalenia tkanki podskórnej/guzków podskórnych wynosi 11,71 (95% CI: 1,34; 102,02) i jest istotny statystycznie (p=0,03). Wartość NNH wynosi 4 (95% CI: 2; 10).

6.2.7.5. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym wyrobem medycznym

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym wyrobem medycznym (stymulatorem lub pompą infuzyjną) opisano w badaniach *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*.

Tabela 46.
Zdarzenia niepożądane związane z wyrobem medycznym; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006*, *Elia 2012*)

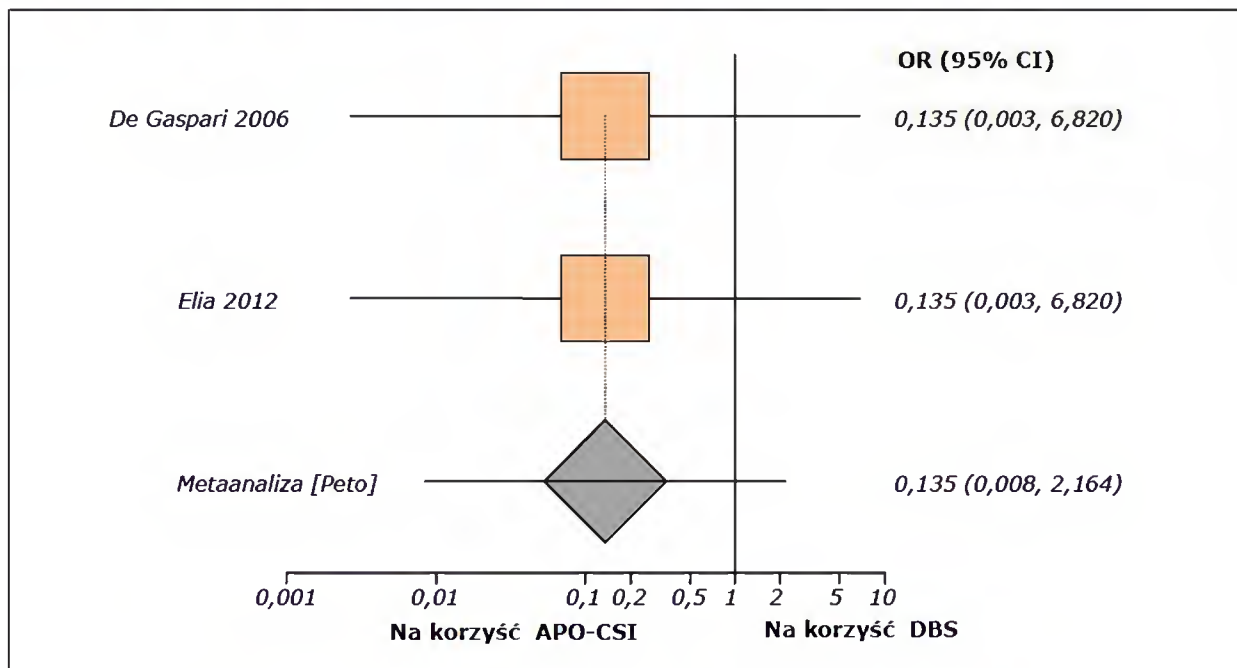
Zdarzenie	Badanie /okres obs.	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Zakażenie elektrody	<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	APO-CSI	12	0 (0)	0,14 (0,01; 2,16)	n.d.
		DBS	12	1 (8,3)		
Pęknięcie elektrody, wymagające ponownej implantacji	<i>Elia 2012</i> /≥1 rok	APO-CSI	10	0 (0)		
		DBS	10	1 (10,0)		

Zdarzenia niepożądane bezpośrednio związane z zastosowanym wyrobem medycznym obserwowano u pojedynczych pacjentów w grupach DBS w badaniach *De Gaspari 2006* i *Elia 2012*. W badaniu *De Gaspari 2006* miało miejsce zakażenie wszczepionej elektrody. Zainfekowane elementy urządzenia zostały usunięte i, po dożylnym leczeniu antybiotykami, dokonano reimplantacji. Przeprowadzona operacja rewizyjna nie była związana z powikłaniami, nie obserwowano również niepożądanych następstw neurologicznych. W badaniu nie odnotowano innych zdarzeń związanych z wszczepionym stymulatorem. W badaniu *Elia 2012* pęknięcie elektrody w trzecim miesiącu po implantacji spowodowało konieczność jej wymiany.

Wartości OR wyliczone dla pojedynczych badań oraz wynik metaanalizy ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym wyrobem medycznym w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji przedstawiono poniżej.

Wykres 5.

Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym wyrobem medycznym w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)



Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności wyników; Cochran Q = 0 (df=1), p>0,9999. Obliczony w wyniku metaanalizy wyników 2 badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wyrobem medycznym wynosi 0,14 (95% CI: 0,01; 2,16) i nie jest istotny statystycznie (p=0,16).

6.2.7.6. Obrzęk

Występowanie obrzęków opisano w badaniu *Elia 2012*.

Tabela 47.
Występowanie obrzęków; APO-CSI vs DBS (*Elia 2012*)

Zdarzenie	Badanie /okres obs.	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Obrzęk kończyny dolnej	<i>Elia 2012</i> /≥1 rok	APO-CSI	10	1 (10,0)	7,39 (0,15; 372,39)†	n.d.
		DBS	10	0 (0)		

† Obliczono metodą Peto

W badaniu *Elia 2012* w grupie APO-CSI raportowano jeden przypadek łagodnego, samoograniczającego się obrzęku w obrębie kończyny dolnej.

Iloraz szans wystąpienia obrzęku kończyny dolnej nie jest istotny statystycznie.

6.2.7.7. Niedociśnienie

Przypadki niedociśnienia opisano w badaniu *Elia 2012*.

Tabela 48.
Niedociśnienie w okresie pooperacyjnym; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006, Elia 2012*)

Zdarzenie	Badanie /okres obs.	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
Łagodne niedociśnienie bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym	<i>Elia 2012</i> / ≥ 1 rok	APO-CSI	10	0 (0)	0,14 (0,00; 6,82) [†]	b.d.
		DBS	10	1 (10,0)		

[†] Obliczono metodą *Peto*

W badaniu *Elia 2012* u jednego pacjenta w grupie DBS odnotowano łagodne, przejściowe niedociśnienie w ciągu dwóch pierwszych tygodni po operacji implantacji elektrod.

Iloraz szans wystąpienia niedociśnienia nie jest istotny statystycznie.

6.2.7.8. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przypadki przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych opisano w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*.

Tabela 49.
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji 5 lat; APO-CSI vs DBS (*De Gaspari 2006*)

Badanie/okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR	NNH
<i>Alegret 2004</i> /1 rok	APO-CSI	9	1 (11,1)	7,84 (0,79; 77,98) [†]	n.d.
	DBS	9	0 (0)		
<i>De Gaspari 2006</i> /5 lat	APO-CSI	12	2 (16,7)		
	DBS	12	0 (0)		

[†] Obliczono metodą *Peto*

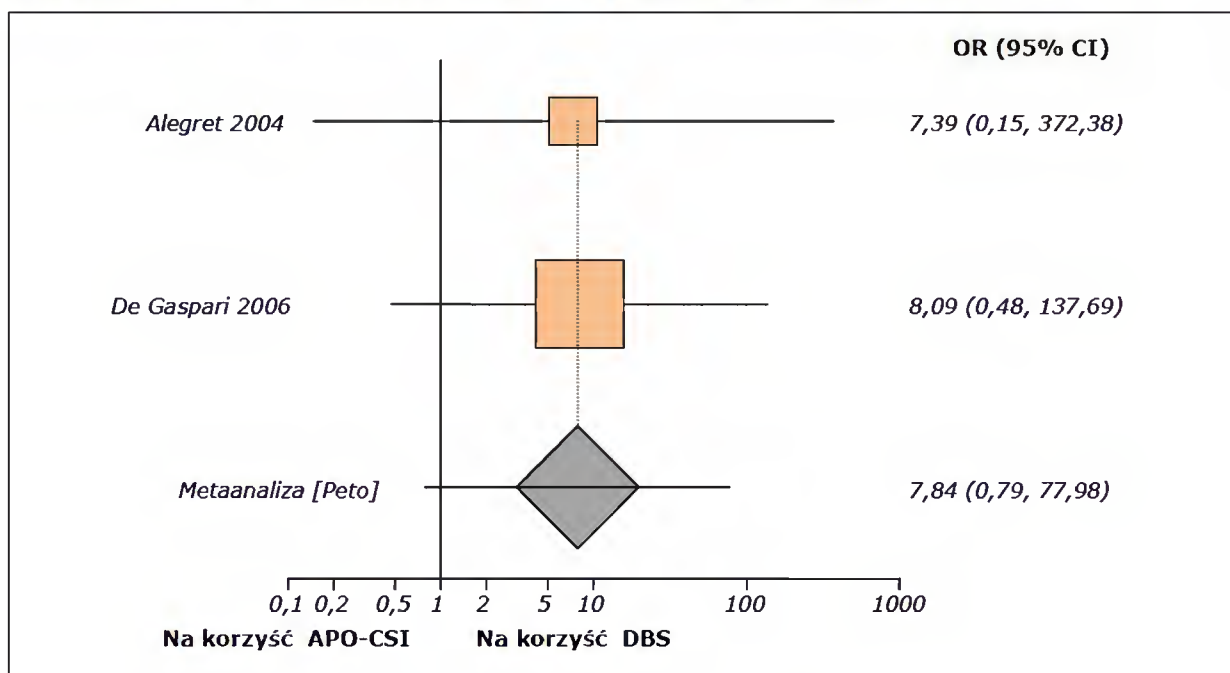
W badaniu *Alegret 2004* zdarzenia niepożądane były powodem przerwania leczenia w przypadku 1 pacjenta w grupie APO-CSI. Przyczyną rezygnacji z leczenia apomorfina była opisane wcześniej wystąpienie omamów wzrokowych.

W badaniu *De Gaspari 2006* zdarzenia niepożądane były powodem przerwania leczenia w przypadku 2 pacjentów w grupie APO-CSI. W obu przypadkach przyczyną rezygnacji z leczenia apomorfina były opisane wcześniej zmiany w miejscu wlewu (zapalenie tkanki podskórnej

i wrzodzące guzki). Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie DBS.

Wartości OR wyliczone dla pojedynczych badań oraz wynik metaanalizy ilorazu szans przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Wykres 6.
Metaanaliza ilorazu szans przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006)



Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności wyników; Cochran Q = 0,001357 (df=1), p=0,97. Obliczony w wyniku metaanalizy wyników 2 badań iloraz szans przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 7,84 (95% CI: 0,79, 77,98) i nie jest istotny statystycznie (p=0,08).

7. PRZEGLĄD BADAŃ PRZEPROWADZONYCH W POPULACJI CHORYCH NIE SPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW KWALIFIKACJI DO DBS

7.1. Uwzględnione badania

Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS: *Drapier 2012* [30].

W badaniu *Drapier 2012* oceniono zmiany w zakresie oceny ruchowej i poznawczej, które zaszły w rocznym okresie obserwacji u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania DBS, leczonych (względem stanu wyjściowego – przed rozpoczęciem leczenia).

Szczegółowy opis elementów metodyki badania *Drapier 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Badanie		<i>Drapier 2012</i>
Podtyp wg AOTM		IVA
Liczba ośrodków		1 ośrodek
Metodyka	Typ badania	Badanie obserwacyjne <i>pretest/posttest*</i> ; do badania włączono kolejnych pacjentów
	Randomizacja	Nie
	Zaślepienie	Nie
	Hipoteza	Nie opisano hipotezy badawczej ale z celu badania wynika, że zakładano uzyskanie lepszych wyników klinicznych po okresie leczenia APO-CSI w porównaniu do stanu wyjściowego (przed rozpoczęciem leczenia)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • UPDRS cz. I (sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój) • UPDRS cz. II (codzienna aktywność życiowa) • UPDRS cz. III (sprawność ruchowa) – po podaniu leków (<i>on score</i>) • UPDRS cz. IV (powikłania ruchowe w ostatnim tygodniu) • Zaawansowanie choroby w skali H&Y • Niesprawność w skali S/E ADL • Ocena objawów osiowych (<i>Axial III score</i>) • Ocena dyskinez • Ocena fluktuacji ruchowych • Dzienna dawka leków dopaminergicznych (LDE) • Czas trwania stanów <i>on</i>, pośrednich (<i>intermediate</i>), <i>off</i> i dyskinez (na podst. 24-godzinnych dzienniczków pacjenta) • Ogólna samoocena poprawy stanu zdrowia (VAS-I) • Ocena neuropsychologiczna oceniana po podaniu leków (<i>on score</i>): MDRS (procesy poznawcze), test Stroopa (wykonawcze funkcje płata czołowego), TMT A, TMT B, TMT B-A, WCST, fluencja słowna
Analiza ITT		Brak informacji o wykluczeniu pacjentów spełniających kryteria włączenia*
Utrata pacjentów z badania		Prawdopodobnie uwzględniono wszystkich pacjentów**
Źródła finansowania		Brak informacji

Badanie	Drapier 2012
Publikacje	Drapier 2012 [30]

* W publikacji nie określono, czy dane gromadzono pro- czy retrospektywnie; konserwatywnie przyjęto, że badanie było retrospektywne

** Informacje zawarte w publikacji są niewystarczające do oceny, czy reguła ITT została zachowana

Wiarygodność badania *Drapier 2012*, ze względu na brak grupy kontrolnej, nie podlega ocenie w skalach zalecanych przez AOTM (Jadad lub NOS). W hierarchii wiarygodności AOTM badanie zostało sklasyfikowane w kategorii IV A, jak badanie *pretest/posttest*, bez grupy kontrolnej.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *Drapier 2012* byli potencjalnymi kandydatami do STN-DBS, ze względu na występowanie ciężkich fluktuacji motorycznych, upośledzających aktywność życiową chorego, opornych na optymalne leczenie. Jednak od operacji wszczepienia stymulatora odstąpiono, ze względu na stwierdzone przeciwwskazania: otępienie, deficyt w zakresie funkcji wykonawczych lub osiowe objawy ruchowe oporne na leczenie lewodopą. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji pacjentów do badania *Drapier 2012*.

Tabela 51.
Kryteria selekcji pacjentów do badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

	Drapier 2012
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie idiopatycznej ChP w oparciu o kryteria <i>United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank</i> • Ciężkie fluktuacje motoryczne, upośledzające aktywność życiową chorego, oporne na optymalne leczenie • Potencjalni kandydaci do leczenia metodą STN-DBS (skierowani do przeprowadzenia szczegółowej oceny na podstawie standardowych kryteriów selekcji do leczenia operacyjnego) • Stwierdzenie co najmniej jednego z następujących przeciwwskazań do STN-DBS: <ul style="list-style-type: none"> - ogólna niesprawność umysłowa (otępienie) - deficyty w zakresie funkcji wykonawczych (<i>dysexecutive syndrome</i>) - osiowe objawy ruchowe oporne na leczenie lewodopą, w tym dyzartria, zastyganie i upadki
Kryteria wyłączenia	-

Do badania włączono 23 chorych spełniających powyższe kryteria. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę demograficzną i kliniczną obserwowanej grupy pacjentów.

Tabela 52.
Charakterystyka wyjściowa prób badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Parametr, średnia (SD) lub n (%)	Drapier 2012
	APO-CSI
Liczba pacjentów	23
Wiek [lata]	62,3 (b.d.)
Płeć męska	16 (69,6)

Parametr, średnia (SD) lub n (%)		Drapier 2012
		APO-CSI
Czas trwania choroby [lata]		13,9 (8,2)
Wyniki oceny stanów stanowiących przeciwwskazania do DBS	Zaburzenia poznawcze [pkt]	130,2 (9,9)
	Osiowe objawy ruchowe odporne na leczenie lewodopą [pkt]	5,3 (3,4)
Stadium w skali H&Y (off)		4,2 (1,0)
Sprawność ruchowa – UPDRS-III (on) [pkt]		18,3 (8,3)
Powikłania ruchowe – UPDRS-IV [pkt]		7,7 (3,8)
Czas w stanie off [% czasu w stanie czuwania]		23,8 (13,7)

Wszystkich pacjentów włączonych do badania *Drapier 2012* poddano rocznemu leczeniu apomorfina w ciągłych wlewach podskórnych (APO-CSI), z możliwością stosowania dodatkowych wstrzyknięć (bolusów). Dawkę apomorfiny ustalano indywidualnie. Dotychczas stosowane konwencjonalne leczenie doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi było kontynuowane w zmniejszonej dawce.

Tabela 53.
Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Badanie	Drapier 2012
Postępowanie przed rozpoczęciem podawania apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Domperidon (60 mg dziennie) • Stopniowa redukcja dawek doustnych leków przeciwparkinsonowych
Ustalanie dawki progowej apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Podawanie apomorfiny rozpoczynano od dawki 1 mg/godz. • Dawkę stopniowo zwiększano, do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej w okresie czuwania
Stosowana dawka apomorfiny	<ul style="list-style-type: none"> • Średnia (SD) dawka godzinna: 3,5 (0,96) mg (zakres: 1,2 – 5,0) • Średni (SD) czas trwania wlewu: 15,1 (2,0) godz. (zakres: 12,0 – 21,5) • Średnia (SD) dzienna liczba dodatkowych bolusów apomorfiny: 2,8 (1,8) (zakres: 0-6) • Średnia (SD) dawka apomorfiny w dodatkowych bolusach: 3,0 (1,1) mg/bolus (zakres: 0 - 5) • Średnia (SD) całkowita dawka apomorfiny (wlewy + bolusy): 62,6 (18,8) mg dziennie (zakres: 30 – 90)
Sposób podania apomorfiny	Pompa infuzyjna (<i>Microjet Crono PAR, Cane Medical Technology, Italy</i>)
Okres leczenia	1 rok

W badaniu *Drapier 2012* oceniono wpływ apomorfiny na poprawę w zakresie powikłań i objawów ruchowych, w tym czasu trwania stanów *off*, oraz stanu poznawczego pacjentów. Szczegółowo oceniane punkty końcowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena kliniczna		
Czas trwania stanów off	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek okresu czuwania w stanie off, określony na podst. 24-godz. dzienniczek pacjenta (0-100%) • 24-godzinne dzienniczki pacjenci prowadzili przez 5 dni przed rozpoczęciem leczenia (<i>baseline</i>) i w 12 miesiącu po rozpoczęciu leczenia • Pacjenci uprzednio zostali przeszkoleni w zakresie wypełniania dzienniczek 	
Czas trwania stanów pośrednich (intermediate)	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek okresu czuwania w stanie pośrednim (<i>intermediate</i>), określony na podst. 24-godz. dzienniczek pacjenta (0-100%) • 24-godzinne dzienniczki pacjenci prowadzili przez 5 dni przed rozpoczęciem leczenia (<i>baseline</i>) i w 12 miesiącu po rozpoczęciu leczenia • Pacjenci uprzednio zostali przeszkoleni w zakresie wypełniania dzienniczek 	
Czas trwania stanów off i intermediate łącznie	<ul style="list-style-type: none"> • Suma czasu trwania stanów off i <i>intermediate</i>, wyrażona jako odsetek czasu w okresie czuwania (ocena czasu trwania stanów off i <i>intermediate</i> opisana powyżej) 	
Czas trwania stanów on	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek okresu czuwania w stanie on, określony na podstawie 24-godz. dzienniczek pacjenta (0-100%) • 24-godzinne dzienniczki pacjenci prowadzili przez 5 dni przed rozpoczęciem leczenia (<i>baseline</i>) i w 12 miesiącu po rozpoczęciu leczenia • Pacjenci uprzednio zostali przeszkoleni w zakresie wypełniania dzienniczek 	
Czas trwania dyskinez	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek okresu czuwania, jaki stanowił czas trwania dyskinez, określony na podstawie 24-godzinnych dzienniczek pacjenta (0-100%) • 24-godzinne dzienniczki pacjenci prowadzili przez 5 dni przed rozpoczęciem leczenia (<i>baseline</i>) i w 12 miesiącu po rozpoczęciu leczenia • Pacjenci uprzednio zostali przeszkoleni w zakresie wypełniania dzienniczek 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD) – wartość wyjściowa • średnia (SD) – wartość końcowa • p zmiany w grupie
UPDRS cz. II (codzienna aktywność życiowa)	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali UPDRS cz. II, oceniającej codzienną aktywność życiową pacjenta z chorobą Parkinsona (0-52 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) • Oceny dokonywano przed (<i>off score</i>) i po przyjęciu porannej dawki leków (<i>on score</i>) • Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu 	
UPDRS cz. III (sprawność ruchowa)	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali UPDRS cz. III, oceniającej sprawność ruchową (funkcje ruchowe) pacjenta z chorobą Parkinsona (0-108 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) • Oceny dokonywano po przyjęciu porannej dawki leków (<i>on score</i>) • Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu 	
UPDRS cz. IV (powikłania ruchowe)	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali UPDRS cz. IV, oceniającej powikłania ruchowe w ostatnim tygodniu poprzedzającym ocenę (0-24 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) • Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu 	
Zaawansowanie choroby w skali H&Y	<ul style="list-style-type: none"> • Wynik w skali Hoehn&Yahra, oceniającej zaawansowanie choroby Parkinsona (0-5 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) • Oceny dokonywano przed (<i>off score</i>) i po przyjęciu porannej dawki leków (<i>on score</i>) • Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu 	

Drapier 2012	
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Niesprawność w skali S/E ADL	<ul style="list-style-type: none"> Wynik w skali S/E ADL, oceniającej upośledzenie aktywności życia codziennego (0-100%) Oceny dokonywano przed (off score) i po przyjęciu porannej dawki leków (on score) Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ocena objawów osiowych (Axial III score)	<ul style="list-style-type: none"> Wynik oceny objawów osiowych, obliczony jako suma wyników z wybranych pytań UPDRS cz. III: 18 – mowa, 27 – wstawianie z krzesła, 28 – postawa, 29 – chód, 30 – stabilność posturalna (0-20 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ocena dyskinez	<ul style="list-style-type: none"> Wynik oceny dyskinez, obliczony jako suma wyników z wybranych pytań UPDRS cz. IV – 32, 33, 34, 35 (0-13 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ocena fluktuacji ruchowych	<ul style="list-style-type: none"> Wynik oceny fluktuacji ruchowych, obliczony jako suma wyników z wybranych pytań UPDRS cz. IV – 36, 37, 38, 39 (0-6 pkt, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta) Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Dzienna dawka leków dopaminergicznyc (LDE)	<ul style="list-style-type: none"> Dzienna dawka leków dopaminergicznyc, wyrażona jako równoważnik średniej doustnej dawki lewodopy (LDE), obliczona metodą Deuschl i in. (2006) Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ogólna samoocena poprawy stanu zdrowia (VAS-I)	<ul style="list-style-type: none"> Wynik ogólnej oceny poprawy własnego stanu zdrowia po roku od rozpoczęcia leczenia przez pacjenta w skali VAS-I (od 0% – brak zmian do 100% – najlepsza poprawa) Pacjenci zaznaczali w skali VAS-I odpowiedź na pytanie: „Jak ocenisz(a)byś w tym momencie ogólną poprawę swojego stanu zdrowia w porównaniu do czasu sprzed zabiegu„? Pomiar: w 12 miesiącu (skala ocenia zmianę)
Ocena neuropsychologiczna	
UPDRS cz. I (sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój)	<ul style="list-style-type: none"> Wynik w skali UPDRS cz. I, oceniającej sprawność umysłową, zachowanie i nastrój pacjenta z ChP Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ocena procesów poznawczych (MDRS)	<ul style="list-style-type: none"> Wynik w skali MDRS, oceniającej procesy poznawcze (uwaga, rozpoczęcie/perseweracja, rozumienie, konceptualizacja, pamięć) (0-144 pkt) Oceny dokonywano po przyjęciu porannej dawki leków (on score) Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ocena funkcji wykonawczych płata czołowego (test Stroopa)	<ul style="list-style-type: none"> Wynik testu Stroopa, oceniającego stan funkcji wykonawczych płata czołowego Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
TMT – część A, część B, B-A	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki testu łączenia punktów (TMT), oceniającego uwagę i przeszukiwanie wzrokowe, tempo pracy umysłowej i funkcje wykonawcze (zdolność kontrolowania przebiegu czynności) [13] – części A, B i B-A Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
WCST	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki testu WCST, oceniającego myślenie abstrakcyjne na materiale wzrokowo-przestrzennym i funkcje wykonawcze (pamięć operacyjna, elastyczność poznawcza) [13] Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Ocena fluencji słownej	<ul style="list-style-type: none"> Wynik oceny fluencji słownej, z podziałem na fluencję (płynność) pojęciową i literową W publikacji nie opisano zastosowanej metody oceny fluencji słownej Pomiar: wyjściowo i w 12 miesiącu
Sposób przedstawienia wyników	
<ul style="list-style-type: none"> średnia (SD) – wartość końcowa (skala ocenia wielkość zmiany) średnia (SD) – wartość wyjściowa średnia (SD) – wartość końcowa p zmiany w grupie 	

7.2. Wyniki

Wyniki uzyskane w badaniu *Drapier 2012* przedstawiono w tabelach poniżej, odrębnie dla wyników oceny klinicznej (Tabela 55) i neuropsychologicznej (Tabela 56) oraz zdarzeń niepożądanych (Tabela 57). Wszystkie wyniki opisano dla populacji 23 pacjentów, w rocznym okresie obserwacji.

Ze względu na brak grupy kontrolnej nie szacowano parametrów EBM.

Tabela 55.
Skuteczność APO-CSI w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS – ocena kliniczna; APO-CSI (1 rok) vs baseline (*Drapier 2012*)

Punkt końcowy		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Istotność statystyczna zmiany (p)
Czas trwania stanów off [% okresu czuwania]		23,8 (13,7)	15,2 (11,7)	0,04
Czas trwania stanów off + intermediate [% okresu czuwania]		45,4 (16,7)	31,2 (22,6)	0,01
Czas trwania stanów intermediate [% okresu czuwania]		21,6 (14,5)	16,0 (14,4)	0,05
Czas trwania stanów on [% okresu czuwania]		32,7 (17,8)	48,4 (21,5)	0,004
Czas trwania dyskinez [% okresu czuwania]		21,8 (16,0)	20,4 (18,1)	ns
UPDRS cz. II (codzienna aktywność życiowa) [pkt]	off score	24,1 (9,5)	26,0 (7,9)	ns
	on score	10,2 (6,8)	11,0 (5,7)	ns
UPDRS cz. III (sprawność ruchowa) - on score [pkt]		18,3 (8,3)	21,8 (11,1)	ns
UPDRS cz. IV (powikłania ruchowe) [pkt]		7,7 (3,8)	6,9 (3,4)	ns
Zaawansowanie choroby w skali H&Y [pkt]	off score	4,2 (1,0)	4,0 (0,7)	ns
	on score	2,3 (0,9)	2,3 (1,1)	ns
Niesprawność w skali S/E ADL [pkt %]	off score	39,1 (19,5)	43,9 (23,3)	ns
	on score	77,8 (14,1)	78,7 (11,4)	ns
Ocena objawów osiowych (<i>Axial III score</i>) - on score [pkt]		5,3 (3,4)	5,7 (2,9)	ns
Ocena dyskinez (wybrane pytania UPDRS cz. IV) [pkt]		3,7 (3,4)	3,2 (2,7)	ns
Ocena fluktuacji ruchowych (wybrane pytania UPDRS cz. IV) [pkt]		3,9 (1,7)	3,2 (1,6)	ns

Punkt końcowy	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Istotność statystyczna zmiany (p)
Ogólna samoocena poprawy stanu zdrowia (VAS-I) [pkt %]	n.d.*	52,8 (16,4)	n.d.
Dzienna dawka leków dopaminergicznych (LDE) [mg]	1372,2 (325,1)	1021,3 (331,3)	0,0001

* Badani oceniali w skali VAS-I zmianę własnego stanu zdrowia po roku leczenia, więc dokonanie pomiaru tego parametru przed rozpoczęciem leczenia nie było możliwe

Po roku leczenia APO-CSI u pacjentów w badaniu *Drapier 2012* nastąpiło istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* (o 36%), czasu trwania stanów pośrednich (*intermediate*) oraz łącznego czasu trwania stanów *off* i pośrednich. Istotnemu wydłużeniu uległ natomiast czas trwania stanów *on* (o 48%).

Powyższe wyniki są istotne klinicznie, o czym świadczy wynik samooceny poprawy stanu zdrowia w skali VAS-I. W ocenie chorych roczne leczenie APO-CSI spowodowało poprawę ich stanu zdrowia o średnio 53% względem stanu wyjściowego (przed rozpoczęciem leczenia).

Ponadto leczenie APO-CSI związane było z istotną statystycznie redukcją dziennej dawki innych leków dopaminergicznych (LDE).

Nie odnotowano istotnych zmian w zakresie pozostałych punktów końcowych oceny klinicznej.

Tabela 56.
Skuteczność/bezpieczeństwo APO-CSI w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS – ocena neuropsychologiczna; APO-CSI (1 rok) vs *baseline* (*Drapier 2012*)

Punkt końcowy	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Istotność statystyczna zmiany (p)	
UPDRS cz. I (sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój) [pkt]	2,9 (1,8)	2,4 (1,9)	ns	
Ocena procesów poznawczych (MDRS) [pkt]	129,9 (10,0)	131,5 (7,2)	ns	
Ocena funkcji wykonawczych płata czołowego (test Stroopa) [pkt]	Słowa	87,1 (16,2)	84,5 (20,1)	ns
	Kolory	59,9 (14,3)	56,1 (17,3)	ns
	Kolory/Słowa	29,3 (9,8)	29,1 (10,8)	ns
	Interferencja	-5,7 (6,8)	-5,3 (6,5)	ns
TMT (uwaga, przeszukiwanie wzrokowe, tempo pracy umysłowej, funkcje wykonawcze) [pkt]	TMT A	75,4 (27,7)	94,1 (51,1)	p=0,02
	TMT B	199,0 (90,0)	220,9 (114,7)	ns
	TMT B-A	129,4 (64,7)	136,7 (82,0)	ns
Fluencja słowna [pkt]	Pojęciowa	16,8 (6,2)	16,2 (5,1)	ns

Punkt końcowy		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Istotność statystyczna zmiany (p)
	Literowa	11,5 (6,2)	11,3 (5,3)	ns
WCST (myślenie abstrakcyjne, funkcje wykonawcze) [pkt]	Kategorie	4,0 (1,9)	3,4 (2,8)	ns
	Błędy	14,9 (9,1)	29,4 (8,0)	ns
	Błędy perseweracyjne	5,4 (5,6)	4,6 (4,4)	ns

Ocena neuropsychologiczna nie wykazała pogorszenia ani innych istotnych zmian stanu umysłowego/procesów poznawczych w wyniku rocznego leczenia APO-CSI. Odnotowano natomiast istotną poprawę jednego z badanych parametrów – wyniku testu TMT A, co świadczy o poprawie sprawności wzrokowo-ruchowej.

Tabela 57.
Bezpieczeństwo APO-CSI w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS – zdarzenia niepożądane; APO-CSI (1 rok) (*Drapier 2012*)

Punkt końcowy	n (%)
Guzki podskórne	23 (100)
Guzki podskórne prowadzące do przerwania leczenia	0 (0)
Martwica skóry	0 (0)
Omamy	0 (0)
Leczenie klozapiną	0 (0)
Sedacja	0 (0)
Mdłości	b.d.*
Niedociśnienie ortostatyczne	b.d.*

* Wystąpiły, skutecznie kontrolowane domperydonom (nie podano liczby ani odsetka pacjentów, u których wystąpiły mdłości)

U wszystkich chorych leczonych APO-CSI odnotowano występowanie niewielkich, swędzących guzków podskórnych w miejscu wlewu. Obecność tych zmian w żadnym przypadku nie spowodowała przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnego przypadku martwicy skóry, omamów lub leczenia klozapiną ani sedacji. Znane działania niepożądane apomorfiny, takie jak mdłości i niedociśnienie ortostatyczne, były dobrze kontrolowane stosowaniem domperydonom.

W publikacji nie opisano żadnego przypadku przerwania leczenia lub utraty pacjenta z obserwacji.

8. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

8.1. Uwzględnione badania

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 11 badań obserwacyjnych, w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów apomorfiną w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI): *Garcia-Ruiz 2008, Rambour 2014, Tyne 2004, Manson 2002, Sixel-Döring 2011, Stocchi 2001, Pinter 1998, Pietz 1998, Drapier 2012, Hughes 1993 i Frankel 1990* [22-32].

Uwzględnione prace w większości opisują badania retrospektywne⁶ *pretest/posttest*, z wyjątkiem 3 badań prospektywnych *pretest/posttest* *Pinter 1998, Pietz 1998 i Sixel-Döring 2011*. Z uwagi na prospektywny schemat badania wymienione prace cechują się wyższą wiarygodnością, niemniej w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych AOTM wszystkie badania, ze względu na brak grupy kontrolnej, stanowią doniesienia typu IVA.

Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 519 (od 21 do 82) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona, leczonych APO-CSI z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Przeciętny wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia APO-CSI kształtował się w zakresie od 51 do 68 lat, a przeciętny czas trwania choroby – od 10 do 19 lat. W badaniu *Drapier 2012* uwzględniano wyłącznie chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania DBS, w badaniu *Garcia-Ruiz 2008* ta kategoria chorych stanowiła 52%, a w badaniu *Rambour 2014* – 51% serii pacjentów; w pozostałych badaniach nie opisywano badanej populacji w tym zakresie.

Raportowane dzienne dawki apomorfiny stosowane w badaniach, obejmujące zarówno wlew ciągły, jak i dodatkowe dawki bolusowe, wahały się w zakresie od 21 (najmniejsza podana dawka minimalna) do 207 mg (największa podana dawka maksymalna; zakresy dawek opisano w 7 badaniach). Przeciętna całkowita dobową dawką apomorfiny stosowana w opisywanych badaniach wynosiła od ok. 52 do ponad 112 mg (prawdopodobnie niższa w badaniu *Rambour 2014* – nie podano średniego czasu trwania wlewu ani dobowej dawki ale w tym badaniu chorzy otrzymywali najmniej mg apomorfiny w przeliczeniu na godzinę). Wlewy prowadzono przez, przeciętnie, 12 do 24 godzin na dobę. Po rozpoczęciu leczenia APO-CSI standardowa farmakoterapia doustna była kontynuowana w zredukowanych dawkach lub (jeżeli było to możliwe) całkowicie przerywana.

Leczenie APO-CSI i obserwację pacjentów we włączonych badaniach prowadzono długookresowo, średnio od 1 roku do ponad 5 lat. W badaniach na ogół analizowano wyniki pacjentów leczonych długoterminowo, tj. z wykluczeniem chorych, u których przerwano leczenie APO-CSI na początkowym etapie terapii. W badaniu *Stocchi 2001* apomorfiną przez co najmniej 5 lat byli leczeni wszyscy obserwowani chorzy.

⁶ Nie we wszystkich publikacjach określono sposób gromadzenia danych (pro- vs retrospektywny). W wątpliwych przypadkach przyjmowano konserwatywne założenie, że badanie było retrospektywne.

Dane dotyczące metodyki i jakości badań, charakterystyki stosowanego leczenia apomorfiną oraz liczebności i cech badanej populacji chorych zestawiono w tabeli poniżej. Badania uszeregowano według malejącej liczby pacjentów.

Tabela 58.
Charakterystyka badań i pacjentów uwzględnionych w poszerzonej analizie skuteczności praktycznej APO-CSI

Badanie [ref]	Charakterystyka badania		Interwencja					Charakterystyka pacjentów		
	Metodyka	Podtyp AOTM	Czas trwania wlewu† [godz./d]	Szybkość wlewu† [mg/godz.]	Dawka APO† [mg/d]	Okres obserwacji† [mies.]	N*	Wiek† [lat]	Czas trwania choroby† [lat]	Stadium H-Y†
Garcia-Ruiz 2008 [22]	Wielośrodkowe, retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	14,05 (1,81)	5,03 (1,34)	72,00 (21,38; 35-160)	19,93 (16,3)	82††	67 (11,07)	14,39 (5,7)	b.d.
Rambour 2014 [23]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	b.d. (12-24)	3,15 (1,71)	n.d. (37,8-75,6)°	20,4 (20,7)	81°°	63,1 (9,3)	13,4 (5,7)	3,25 [€]
Tyne 2004 [24]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	13,5 (3,3)	5,17 (b.d.)°	69,8 (32,2; 20-160)	25,1 (17,7)	80†††	50,9 (9,3)†	10 (4,8)†	b.d.
Manson 2002 [25]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	16,5 (4,2)	5,9 (2,5)	98 (b.d.)	33,8 (24,8)	64††	60,3 (43-77)	15,7 (6,9)	b.d.
Sixel-Döring 2011 [26]	Wielośrodkowe, prospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	15 [€] (12-24)	5 [€] (2,5-9)	80 [€] (64-88)	69% pts: 12 53% pts: 24	62†††	67,7 [€] (31-80)	14,9 [€] (3,2-35,3)	b.d.
Stocchi 2001 [27]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	12 (b.d.)	4,3 (2,9)	51,6°	≥60 [¥] (b.d.)	30 [¥]	62,0 (8,5)	14,8 (5,5)	4,2 (0,8)
Pinter 1998 [28]	Prospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	b.d. (12-24)	4,8 (3-10) / 4,6 (3-9) [§]	b.d.	24,9 (3,0-58,6) / 15,3 (2,7-51,5) ^{o§}	29	57,3 (42-72)	11 (3,8-16)	3,9 (3-5) / 3,7 (3-4) [§]
Pietz 1998 [29]	Prospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	24 (b.d.)	4,0 [€] (2,0-6,5)	112,5 [€] (57-174)	44,0 [€] (3-67)	25	64,7 (6,8)	16,0 [€] (6-27)	4,5 (b.d.)

Badanie [ref]	Charakterystyka badania			Interwencja				Charakterystyka pacjentów		
	Metodyka	Podtyp AOTM	Czas trwania wlewu [†] [godz./d]	Szybkość wlewu [†] [mg/godz.]	Dawka APO [†] [mg/d]	Okres obserwacji [†] [mies.]	N*	Wiek [†] [lat]	Czas trwania choroby [†] [lat]	Stadium H-Y [†]
Drapier 2012 [30]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	15,1 (2,0)	3,5 (0,96)	62,6 (18,8; 30-90)	12 (b.d.)	23 ^{***}	62,3 (b.d.)	13,9 (8,2)	4,2 (1,0)
Hughes 1993 [31]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	12,7 (b.d.)	5,51 (b.d.) ^o	70 (28-150)	36,5 (12-61) ^f	22 ^f	60,6 (43-75)	19,2 (9-28)	b.d.
Frankel 1990 [32]	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	b.d. (b.d.)	3,3 (1,25-5,5)	89 (24-207)	22 (5-32) ^{eee}	21 ^{ff}	58,8 (40-74)	17,8 (7-24)	4,1 (4-5)

^o Wartość przybliżona, obliczona na podstawie dostępnych danych

^{oo} Poszczególne wyniki były jednak dostępne dla mniejszych liczb pacjentów; 37 chorych (46%) leczono przez ≥ 1 rok

* Liczba pacjentów leczonych apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, których wyniki analizowano w badaniu

[†] Średnia (zakres lub SD), chyba, że zaznaczono inaczej

^{††} W badaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy tolerowali długoterminowe leczenie, przez co najmniej 3 mies. - wykluczono 68 z 166 (41%) wyświadczeni rozpatrywanych chorych; 52% chorych było leczonych APO-CSI z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji do DBS

^{†††} Liczba pacjentów leczonych APO-CSI wyznaczona na podstawie odsetków podanych w publikacji; wyniki (LDE) dostępne dla 66 pacjentów, leczonych przez co najmniej 2 miesiące

[‡] Dane dla wszystkich 107 pacjentów uwzględnionych w badaniu (łącznie z leczonymi apomorfina w powtarzanych iniekcjach)

^{##} W tym 45 (70%) leczonych APO-CSI w monoterapii i 19 (30%) – w skojarzeniu z innymi lekami przeciwparkinsonowymi

^{###} Pacjenci, którzy ukończyli etap dostosowywania dawki

[€] Mediana

[§] W grupie pacjentów bez / z podwyższonym poziomem enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=24/5)

[¶] Uwzględniono pacjentów leczonych APO-CSI przez ≥ 5 lat

^{**} Uwzględniono pacjentów, którzy przeszli 2-miesięczny okres wstępny leczenia

^{***} Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS

[€] Do badania włączono pacjentów leczonych APO-CSI przez ≥ 1 rok

^{ff} Z czego leczenie długoterminowe kontynuowało 21 (84% z 25 analizowanych chorych) i dla tej grupy podano wyniki; charakterystyka populacji i interwencji podana dla 25 chorych

^{eee} Czas leczenia 21 pacjentów leczonych długoterminowo (tj. z wyłączeniem *early failures*)

8.2. Wyniki

W 7 badaniach włączonych do analizy oceniono łączny czas trwania stanów *off* w okresie czuwania (w jednostkach czasu lub jako odsetek czasu w okresie czuwania), a w 2 badaniach – łączny czas trwania stanów *on* w okresie czuwania (jako odsetek czasu w okresie czuwania). Sprawność ruchową w skali UPDRS (część III, ocena przed lub po podaniu porannej dawki leków) oceniono w 4 badaniach, a nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS (część IV) – w 2 badaniach. Nasilenie dyskinez, w zróżnicowanych skalach, oceniono w 5 badaniach.

W 5 badaniach zarejestrowano zmiany dawkowania innych leków przeciwparkinsonowych, wyrażonego jako równoważnik dawki lewodopy, a dawki lewodopy podano w 8 badaniach.

W każdej publikacji dostępne były przeciętne wartości początkowe i końcowe (średnie lub mediany), natomiast nie we wszystkich badaniach przeprowadzono statystyczną ocenę zmian względem wartości wyjściowej.

Wyniki badań, w zakresie wybranych do niniejszej analizy punktów końcowych, wraz z obliczonymi na podstawie danych zawartych w publikacjach wielkościami zmian ilościowych i procentowych, przedstawiono w tabeli (Tabela 59).

Przeprowadzono również prostą metaanalizę procentowych zmian wyników względem wartości wyjściowych (średnia ważona liczebnością prób). Ze względu na brak informacji w publikacjach informacji o odchyleniu lub błędzie standardowym zmian względem wartości wyjściowych oraz, w przypadku części badań, również dla wartości wyjściowych i końcowych, nie oszacowano wartości granic 95% CI wokół zmian ani wokół średniej ważonej zmiany procentowej. Wyniki metaanalizy pokazano w ostatniej kolumnie tabeli.

Tabela 59.
Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej APO-CSI

Badanie	Jednostka	N	Średnia wyjściowa (SD lub zakres)	Średnia końcowa (SD lub zakres)	Średnia zmiana*; p	Przeciętna zmiana procentowa*	WMD°
Łączny czas trwania stanów off w stanie czuwania							
Garcia-Ruiz 2008	godz./d	82	6,64 (3,10)	1,36 (1,42)	-5,28; p<0,0001	-79,52%	
Sixel-Döring 2011	min./d	62	240 (0-720)**	50 (30-180)**	-190***; b.d.	-79,17%	
Pinter 1998	godz./d	24	8,6 (b.d.)	2,8 (b.d.)	-5,8; b.d.	-67,44%	
Grupa I††	godz./d	5	9,1 (b.d.)	3,1 (b.d.)	-6; b.d.	-65,93%	-67,80%
Grupa III††	godz./d	25	50,0 (21-77)**	25,0 (10-50)**	-25; b.d.	-50,00%	
Pietz 1998	% fazy czuwania	23	23,8 (13,7)	15,2 (11,7)	-8,6; p=0,04	-36,13%	
Drapier 2012	% fazy czuwania	22	9,5 (2,6)†	3,9 (b.d.)	-5,6; p<0,05††	-58,95%	
Hughes 1993	godz./d	21	9,9 (b.d.)	4,5 (b.d.)	-5,4; p<0,01	-54,55%	
Frankel 1990	godz./d	64	53,7 (19,58)	80 (b.d.)	26,3; p<0,005	48,98%	48,72%
Manson 2002	% fazy czuwania	23	32,7 (17,8)	48,4 (21,5)	15,7; p=0,004	48,01%	
Drapier 2012							
Łączny czas trwania stanów on w stanie czuwania							
Sprawność ruchowa w skali UPDRS (UPDRS-III)							
Garcia-Ruiz 2008	pkt – ocena przed podaniem leków (off score)	82	42,28 (14,05)	28,62 (15,84)	-13,66; p<0,0001	-32,31%	
Sixel-Döring 2011		62	34 (25-40)**	31 (25-39)**	-3***; b.d.	-8,82%	-16,96%†††
Rambour 2014		58/31°°	42** (32; 52)°°°	42** (31; 53)°°°	0***; ns	0,00%	

Badanie	Jednostka	N	Średnia wyjściowa (SD lub zakres)	Średnia końcowa (SD lub zakres)	Średnia zmiana*; p	Przebiegowa zmiana procentowa*	WMD°
Sixel-Döring 2011	pkt – ocena po podaniu leków (on score)	62	22 (14–30)**	18 (13–22)**	-4***; b.d.	-18,18%	-3,20%†††
Rambour 2014		62/33°°	18**(10; 26)°°°	19**(14; 25)°°°	1***; ns	5,56%	
Drapier 2012		23	18,3 (8,3)	21,8 (11,1)	3,5; ns	19,13%	
Nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS (UPDRS-IV)							
Rambour 2014	pkt	26/22°°	9**(6; 11)°°°	8,5***(5; 11)°°°	-0,5***; ns	-5,56%	-7,92%
Drapier 2012		23	7,7 (3,8)	6,9 (3,4)	-0,8; ns	-10,39%	
Nasilenie dyskinez (dowolna skala)							
Garcia-Ruiz 2008	pkt (0-4) – UPDRS pyt. 1, 2, 29 i 33	82	1,67 (1,01)	1,15 (0,86)	-0,52; p<0,0006	-31,14%	
Manson 2002		64	0,72 (0,3)	0,31 (0,19)	-0,41; p<0,005	-56,94%	
Rambour 2014	pkt (0-4) – skala Obeso	35/21°°	6**(0; 10)°°°	7**(0; 11)°°°	1***; ns	16,67%	-28,75%
Pietz 1998		25	2,2 (0-4)**	1,9 (0-4)**	-0,3; b.d.	-13,64%	
Drapier 2012		23	3,7 (3,4)	3,2 (2,7)	-0,5; ns	-13,51%	
Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE)							
Garcia-Ruiz 2008	mg/d	82	1405 (536,7)	800,1 (472,9)	-604,9; p<0,0001	-43,05%	-34,77%
Rambour 2014		81	1142 (491)	711 (436)	-431; b.d.	-37,74%	
Tyne 2004		66	1104 (0-2250)	808 (0-1700)	-296; b.d.	-26,81%	
Sixel-Döring 2011		62	1094 (490)	746 (521)	-348; b.d.	-31,81%	

Badanie	Jednostka	N	Średnia wyjściowa (SD lub zakres)	Średnia końcowa (SD lub zakres)	Średnia zmiana*; p	Przeciętna zmiana procentowa*	WMD°
Drapier 2012		23	1372,2 (325,1)	1021,3 (331,3)	-350,9; p=0,0001	-25,57%	
Dawka lewodopy							
Garcia-Ruiz 2008		82	989,4 (420,1)	663,8 (403,2)	-325,6; p<0,0001	-32,91%	
Tyne 2004		66	823 (0-1800)	626 (0-1650)	-197; b.d.	-23,94%	
Manson 2002		64	928 (625)	338 (453)	-590; p<0,005	-63,58%	
Stocchi 2001		30	708 (324)	375 (176)†	-333; p<0,0001	-47,03%	
Pinter 1998	mg/d	24	850 (600-1400)	658 (0-1350)	-192; b.d.	-22,59%	-34,85%
Grupa I††		5	785 (600-1200)	550 (0-1100)	-235; b.d.	-29,94%	
Grupa III††		25	900 (400-2600)**	450 (0-1900)**	-450; p=0,003	-50,00%	
Pietz 1998		22	986 (50-3000)	1141 (0-4000)	155; b.d.	15,72%	
Hughes 1993		21	992 (b.d.)	775 (b.d.)	-217; ns	-21,88%	
Frankel 1990							

° Średnia arytmetyczna zmian procentowych, ważona liczebnością prób

°° Liczba pacjentów, dla których podano wartość wyjściową / liczbę pacjentów, dla których podano wartość końcową; w obliczeniach średniej ważonej przyjęto N równe średniej arytmetycznej dwóch podanych liczebności

°°° Rozstęp ćwiartkowy

* Obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji

** Mediana

*** Różnica median

† Dawka po stabilizacji leczenia APO-CSI i opuszczeniu szpitala (dawka w okresie obserwacji przedstawiona wyłącznie na wykresie ale nie różniła się istotnie od zarejestrowanej po opuszczeniu szpitala)

†† Grupa I: bez podwyższonego poziomu enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=24), Grupa II: z podwyższonym poziomem enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (N=5)

††† Oszacowanie o obniżonej wiarygodności ze względu na rozbieżność kierunku wyników badań źródłowych

Wartość SD odczytana z wykresu

Z informacji podanych pod wykresem (Fig. 1, s. 167 w publikacji źródłowej) dla zmian w kolejnych latach obserwacji (baseline vs okres po stabilizacji, 1 rok, 2 lata, 3 lata, 4 lata, 5 lat – wyniki pokazane wyłącznie na wykresie) można wnioskować, że różnica była istotna statystycznie na poziomie p<0,05

We wszystkich włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych, w których oceniono czas trwania faz *off*, długotrwałe leczenie APO-CSI związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania, o przeciętnie 68% (zakres: 36-80%) względem wartości wyjściowej. We wszystkich 4 badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych, w których oceniono czas trwania faz *on*, długotrwałe leczenie APO-CSI związane było z poprawą tego parametru; średni łączny czas trwania stanów *on* uległ wydłużeniu o 49% (zakres: 48-49%) względem wartości wyjściowej. W każdym z 2 badań, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany, opisywany efekt był istotny statystycznie.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej), odnotowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy, w przypadku oceny przed podaniem leków (*off score*) o 17% (zakres: 0-32%), a w odniesieniu do oceny po podaniu leków (*on score*) o 3% (zakres: zwiększenie o 19% do redukcji o 18%), od wartości wyjściowych. Wyniki obserwowane w poszczególnych badaniach charakteryzują się jednak znaczną heterogenicznością – pod względem wielkości i kierunku zmiany oraz wniosku o istotności statystycznej zmiany.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-IV (ocena powikłań ruchowych), odnotowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy o 8% (zakres: 6-10%), od wartości wyjściowych. Wg autorów badań różnice nie były jednak istotne statystycznie.

Nasilenie dyskinez zmniejszyło się w 4 na 5 badań, w których oceniono ten punkt końcowy – przeciętnie o 29% (zakres: zwiększenie o 17% do redukcji o 57%) względem wartości wyjściowej. W 2 badaniach zmiana była istotna statystycznie, w 2 – nieistotna statystycznie, a w 1 nie podano informacji o istotności statystycznej.

Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE), opisana w 5 badaniach, uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu o przeciętnie 35% (zakres: 27-43%; w 2 badaniach zmiana istotna statystycznie, w 3 pozostałych – brak informacji). Dawka lewodopy, opisana w 8 badaniach, uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu o przeciętnie 35% (zakres: w 1 badaniu zwiększenie o 16%, w pozostałych zmniejszenie, do 64%; redukcja dawki istotna statystycznie w 4 badaniach, w 1 badaniu – nieistotna statystycznie, w pozostałych 3 – brak informacji).

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Badania obserwacyjne dużych grup chorych

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 11 badań obserwacyjnych, w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI): *Garcia-Ruiz 2008, Rambour 2014, Tyne 2004, Manson 2002, Sixel-Döring 2011, Stocchi 2001, Pinter 1998, Pietz 1998, Drapier 2012, Hughes 1993 i Frankel 1990* [22-32].

W badaniu *Tyne 2004* częstość zdarzeń niepożądanych podano łącznie dla populacji pacjentów leczonych apomorfina (w ciągłym wlewie lub powtarzanych wstrzyknięciach). Łączna populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach, dla których podano wyniki dotyczące bezpieczeństwa liczyła 546 (od 21 do 107) chorych. Leczenie APO-CSI i obserwację prowadzono długookresowo, średnio od 1 roku do ponad 5 lat. Wszystkie w/w badania uwzględniono i opisano w poszerzonej analizie skuteczności praktycznej (rozdz. 7, opis metodyki, interwencji i pacjentów - Tabela 58).

Analizując wyniki w zakresie bezpieczeństwa należy mieć na uwadze następujące różnice w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w poszczególnych publikacjach:

- W badaniu *Garcia-Ruiz 2008* zdarzenia niepożądane oceniono w populacji pacjentów leczonych APO-CSI przez co najmniej 3 miesiące, opisano również przyczyny wykluczenia z analizy, w tym wczesnego przerwania leczenia APO-CSI, w szerszej populacji pacjentów;
- W badaniu *Tyne 2004* zdarzenia niepożądane analizowano łącznie u pacjentów leczonych apomorfina w ciągłym wlewie (11,2%), w powtarzanych wstrzyknięciach (25,2%) lub w ciągłym wlewie i we wstrzyknięciach jednocześnie (63,6%);
- W publikacji *Sixel-Döring 2011* opisano wyłącznie zdarzenia istotne klinicznie, które doprowadziły do przerwania leczenia i nie podano liczb pacjentów, u których dane zdarzenie wystąpiło (podano liczby zdarzeń);
- W badaniach *Tyne 2004, Sixel-Döring 2011 i Hughes 1993* nie opisywano zdarzeń niepożądanych ani przyczyn przerwania leczenia we wstępnych etapach leczenia APO-CSI;
- W badaniu *Pinter 1998* prowadzono prospektywną ocenę funkcji wątroby i trzustki (cel badania), co wpłynęło na zwiększoną detekcję i szczegółowość opisu tej kategorii zdarzeń.

Z uwagi na powyższe odmienności w raportowaniu nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Opisane różnice skutkują znaczną heterogenicznością częstości zdarzeń raportowanych w poszczególnych publikacjach, podobnie jak różnice w okresach leczenia i obserwacji.

Ogółem zdarzenia niepożądane u leczonych APO-CSI występowały często (84-100%), jednak z badania, w których przedstawiono podział zdarzeń pod względem stopnia ciężkości (*Garcia-Ruiz 2008*) wynika, że w większości przypadków były to zdarzenia łagodne (63%) i umiarkowane (30%).

Najczęściej odnotowywano reakcje w miejscu podania, głównie guzki podskórne (15-100% chorych; u wszystkich lub „prawie wszystkich” pacjentów w 6 badaniach; niższą częstość tego powikłania w badaniu *Tyne 2004* uzasadniano niepełną dokumentacją zdarzeń niepowodujących problemów klinicznych). Opisywane zmiany w większości przypadków nie powodowały przerwania leczenia APO-CSI. Częstość występowania guzków podskórnych powodujących problemy kliniczne lub praktyczne wahała się w zakresie 2-38% (umiarkowane lub ciężkie zdarzenia skórne w badaniu *Hughes 1993*: 41% chorych). Inne opisywane miejscowe zdarzenia niepożądane to: zapalenie tkanki podskórnej, mikroropnie, zmiany rumieniowe i martwicze, obfite krwawienia w miejscu wkłucia i świąd.

Częstość zaburzeń neuropsychiatrycznych opisywana w poszczególnych badaniach była zróżnicowana i dla poszczególnych objawów w większości badań nie przekraczała 20% (jedynie w badaniu *Rambour 2014* opisano wyższą częstość omamów – 53%, w większości o łagodnym nasileniu). Częstość występowania omamów opisano w 7 pracach (0-53%), splątania – w 5 (3-17%), złudzeń – w 2 (4-14%), hiperseksualności w 3 (4-8%), a zaburzeń kontroli impulsów ogółem – w 1 (6,2%), psychoz – w 2 (12-20%), zaburzeń urojeniowych – w 2 (3%), myśli samobójczych – w 1 (1,2%) oraz w 3 pracach – koszmarów nocnych (4-17%). Zaburzenia psychiatryczne lub poznawcze należały do najczęściej wymienianych przyczyn przerwania leczenia apomorfiną.

Wśród innych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w różnych fazach leczenia u co najmniej 10% pacjentów (w co najmniej 1 badaniu) wymieniono: senność/sedację, mdłości (głównie w początkowym okresie leczenia) i niedociśnienie; w jednym z badań do zdarzeń niepożądanych zaliczono również pogorszenie (zwiększenie nasilenia lub częstości) dyskinez i bolesne dystonie w porze nocnej (nocne przerwanie infuzji). U >2% chorych odnotowywano ponadto niedokrwistość hemolityczną (0-9%), niewydolność serca (2 przypadki w 1 badaniu, które doprowadziły do przerwania leczenia), obrzęk kończyny dolnej, nadmierną potliwość i uderzenia gorąca, znaczny wzrost masy ciała, parcia naglące, biegunkę i hipotonię w stanach *on*.

We wszystkich analizowanych publikacjach opisano ogółem 29 zgonów, z których 1 mógł mieć związek z leczeniem APO-CSI – bezpośrednia przyczyna zgonu pozostała nieustalona ale chory cierpiał na psychozę urojeniową z zaburzeniami kontroli impulsów, o prawdopodobnym związku z leczeniem APO-CSI.

Wśród przyczyn przerwania leczenia APO-CSI, poza zdarzeniami niepożądanymi (najczęściej neuropsychiatrycznymi), wymieniano problemy/brak wsparcia w obsłudze pompy infuzyjnej, zmianę sposobu leczenia i niedostateczną skuteczność.

Zdarzenia niepożądane raportowane we włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych i opisywane przyczyny rezygnacji z leczenia APO-CSI przedstawiono w odrębnych tabelach (Tabela 60, Tabela 61). W przyczynach rezygnacji uwzględniono również zdarzenia, które stanowiły przyczyny wykluczenia pacjentów z analizy (przerwanie terapii APO-CSI we wczesnej fazie leczenia, np. w okresie dostosowywania dawki). W tabeli opisującej przyczyny przerwania leczenia APO-CSI nie uwzględniono 3 badań, z powodu braku informacji o pacjentach, którzy przerwali leczenie (*Stocchi 2001*) oraz ukończenia leczenia w okresie obserwacji przez wszystkich pacjentów włączonych do badań (*Pinter 1998* i *Drapier 2012*).

Tabela 60. Poszerzona analiza bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w badaniach obserwacyjnych bez grup kontrolnych, ≥ 20 pacjentów

Punkt końcowy/N	Garcia-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Stocchi 2001	Pinter 1998	Pietz 1998	Drapier 2012	Hughes 1993	Frankel 1990
	82*	81	107**	64***	62****	30	29	25	23	22	21
Liczba zdarzeń ogółem [n (%)]	148 w tym: • ciężkie: 11 (7,4) • umiarkowane: 44 (29,7) • łagodne: 93 (62,8)	146	-	-	13	-	-	-	-	-	-
≥ 1 zdarzenie niepożądane	69 (84,1)	70 (86,5)	-	-	8 (12,9)	-	29 (100)	25 (100)	23 (100)	-	-
Miejscowe [n (%)] pacjentów											
Guzki podskórne	56 (68) w tym ciężkie: 7 (9)	39 (48,1) w tym niezwiązane z powikłaniami: 32 (39,5)	-	"prawie wszyscy"	-	-	29 (100)	25 (100)	23 (100)	-	21 (100)
Guzki podskórne powodujące problemy kliniczne lub praktyczne	-	7 (8,6) [3 (3,7) – zakażenie, 3 (3,7) – martwica, 1 (1,2) – guzki rozsiane]	1 (1,6)†	b.d. (38)	Prawie wszyscy pacjenci w fazie przewlekłego leczenia	-	-	1 (4,0) [zakażenie]	-	9 (40,9) [umiarkowane lub ciężkie]	3 (14,3) [zakażenie]
Zapalenie tkanki podskórnej	16 (19) w tym ciężkie: 0 (0)	-	16 (15)	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne powikłania skórne	-	Świąd: 3 (3,7)	-	mikroropnie: 1 (1,6) zmiany rumieniowe: 2 (3,1)	-	-	-	ropień: 1 (4,0) martwica: 1 (4,0)	martwica: 0 (0)	-	-
Obfite krwawienie w miejscu wkłucia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (9,5)**

Punkt końcowy/N	García-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Stocchi 2001	Pinter 1998	Pietz 1998	Drapier 2012	Hughes 1993	Frankel 1990
	82*	81	107**	64***	62****	30	29	25	23	22	21
Neuropsychiatryczne [n/N pacjentów]											
Splątanie	14 (17) w tym ciężkie: 1 (1)	-	3 (2,8)	-	-	-	-	1 (4,0)	-	2 (9,1)	3 (14,3)
Omamy	15 (18) w tym ciężkie: 0 (0)	43 (53,1) w tym łagodne: 30 (37,0)	5 (4,7)	-	-	3 (10,3) [wzrokowe]	3 (10,3) [wzrokowe]	3 (12,0) [wzrokowe]	0 (0)	-	3 (14,3)
Złudzenia	-	-	-	-	-	-	-	1 (4,0)	-	3 (13,6)	-
Zaburzenia kontroli impulsów	Hiperseksualność: 7 (8) w tym ciężka: 1 (1)	5 (6,2)	-	-	-	-	-	Hiperseksualność: 1 (4,0)	-	Hiperseksualność: 1 (4,5)	-
Psychoza	-	10 (12,3) [psychoza/ majaczenie]	-	-	-	-	-	5 (20,0)	-	-	-
Otępienie/ pogłębienie zaburzeń poznawczych	-	3 (3,7)	-	-	2 (n.d.)†	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia urojentowe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (4,5)	1 (4,8)
Koszmary nocne	-	-	-	-	-	5 (17,2)	5 (17,2)	1 (4,0)	-	2 (9,1)	-
Myśli samobójcze	-	1 (1,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Punkt końcowy/N	García-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Stocchi 2001	Pinter 1998	Pietz 1998	Drapier 2012	Hughes 1993	Frankel 1990
	82*	81	107**	64***	62****	30	29	25	23	22	21
Ogólne i inne [n/N pacjentów]											
Sedacja /senność	24 (29) w tym ciężka: 1 (1)	17 (21,0)	-	b.d. (31)	1 (1,6)†	-	-	-	0 (0)	3 (13,6)	-
Nagłe zaśniećie	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia snu	-	-	-	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Mdłości	5 (6) w tym ciężkie: 0 (0)	15 (18,5)	1 (0,9)	-	-	Przeważające w fazie wstępnej	-	1 (4,0)	Wystąpiły, skutecznie kontrolowane domperidonem	4 (18,2) [nie ustępujące, powtarzające się]	-
Niedociśnienie ortostatyczne	5 (6) w tym ciężkie: 0 (0)	4 (4,9)	2 (1,9)	-	-	-	9 (31,0)	4 (16,0)	-	-	-
Niedociśnienie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból głowy	-	-	-	-	1 (1,6)†	-	-	0 (0)	-	-	-
Zawroty głowy	-	-	-	-	1 (1,6)†	Przeważające w fazie wstępnej	-	0 (0)	-	-	-
Ziewanie	-	-	-	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Niedokrwistość hemolityczna	0 (0)	-	1 (0,9)	1 (b.d.)	-	-	-	1 (4,0)	-	2 (9,1)	1 (4,8)

Punkt końcowy/N	Garcia-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Stocchi 2001	Pinter 1998	Pietz 1998	Drapier 2012	Hughes 1993	Frankel 1990
	82*	81	107**	64***	62****	30	29	25	23	22	21
Niewydolność serca	-	-	-	-	2 (n.d.)#	-	-	-	-	-	-
Duszność	-	-	-	-	1 (1,6)#	-	-	-	-	-	-
Obrzęk kończyny dolnej	-	3 (3,7)	-	-	1 (1,6)#	-	-	-	-	-	-
Nadmierna potliwość, uderzenia gorąca	-	5 (6,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bolesne dystonie związane z nocnym przerwaniem infuzji	-	-	-	„Wielu pacjentów” (wczesny okres leczenia)	-	-	-	-	-	-	-
Pogorszenie dyskinez	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9 (40,9)	-
Hipotonia w stanach on	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (4,8)
Parcia nagłace	-	-	-	-	-	-	-	2 (8,0)	-	-	-
Biegunka	-	-	-	-	-	-	-	1 (4,0)	-	-	-
Znaczny wzrost masy ciała	-	2 (2,5)	-	b.d. (60,0)	-	-	-	-	-	-	-

Punkt końcowy/N	García-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Stocchi 2001	Pinter 1998	Pietz 1998	Drapier 2012	Hughes 1993	Frankel 1990
	82*	81	107**	64***	62****	30	29	25	23	22	21
Przekrwienie błony śluzowej nosa	-	1 (1,2) [nieżyt nosa i spojówek]	-	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-
Suchość w ustach	-	1 (1,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	6 (7) [„Inne” w tym ciężkie: 1 (1)	Związane z wyrobem medycznym: 4 (4,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	Przedawkowa nie: 1 (4,8) Złamanie igrzy: 1 (4,8)**
Zgony [n/N pacjentów]											
Zgony związane z leczeniem	-	-	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)††	-	-	-	-	-	-
Zgony niezwiązane z leczeniem	-	2 (2,5)	9 (8,4)	10 (15,6)†	3 (4,8)†††	-	-	-	-	4 (18,2)	-
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych [n/N pacjentów]											
Pozytywny test Coombsa	-	-	-	13 (12,5)	-	-	-	-	-	-	-
Obwodowa eozynofilia	-	-	-	-	-	-	1 (3,4)	-	-	-	W fazie wstępnej: 21 (100) Po roku leczenia: b.d. (ok. 50)
Podwyższenie poziomu enzymów trzustkowych	-	-	-	-	-	-	5 (17,2) [przejęciowo, w fazie wstępnej]	-	-	-	-

Punkt końcowy/N	García-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Stocchi 2001	Pinter 1998	Pietz 1998	Drapier 2012	Hughes 1993	Frankel 1990
Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	82*	81	107**	64***	62****	30	29	25	23	22	21
Podwyższenie poziomu glukozy we krwi	-	-	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
Nieprawidłowość w ECPW, USG lub TK jamy brzusznej	-	-	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-

* Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem APO-CSI u pacjentów leczonych długotrwałe (z wyłączeniem pacjentów, którzy przerwali leczenie we wczesnej fazie)

** Łącznie dla pacjentów leczonych apomorfiną w ciągłym wlewie (11,2%) lub w powtarzanych wstrzyknięciach (25,2%) lub w ciągłym wlewie i we wstrzyknięciach (63,6%)

*** Niektóre odsetki podano dla mniejszych grup pacjentów

**** Zdarzenia istotne klinicznie, prowadzące do przerwania leczenia

† Przyczyny zgonów: nowotwór (n=3), zapalenie płuc (n=3), zawał serca (n=4)

†† Bezpośrednia przyczyna zgonu nieznaną ale u chorego cierpiącego na psychozę urojeniową z zaburzeniami kontroli impulsów o prawdopodobnym związku z leczeniem APO-CSI

††† Przyczyny zgonów: odoskrzelowe zapalenie płuc (n=1), niedokrwienne udar mózgu (n=1), glejak (n=1)

Liczba zdarzeń

** W tym 1 zdarzenie u chorego ze skazą krwotoczną (choroba von Willebranda); w drugim przypadku – krwawienie z wcześniej zakazanego guzka w miejscu wkłucia, chory wymagał przetoczenia krwi

† Przypadkowe jednorazowe wstrzyknięcie ok. 25 mg apomorfiny – objawy ustąpiły w ciągu godziny

** Fragment igły pozostał w tkance podskórnej

Tabela 61.
Przyczyny przerwania leczenia w badaniach obserwacyjnych we wczesnej i przewlekłej fazie terapii APO-CSI

	García-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Pietz 1998	Hughes 1993	Frankel 1990
N	166*	81	107**	64	62	60***	22	21
Wczesna faza leczenia	<ul style="list-style-type: none"> zmiana leczenia na DBS (n=13) zmiana leczenia na dojelitowe wlewy lewodopy (n=4) niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie (n=8) brak współpracy, wsparcia opiekuna, akceptacji leczenia (n=9) psychoza (n=9) guzki podskórne (n=4) zaburzenia poznawcze (n=4) niedokrwistość hemolityczna (n=1) ciężki, przewlekły ból głowy (n=1) problemy zdrowotne 	<ul style="list-style-type: none"> niedostateczna skuteczność leczenia (n=26) zdarzenia niepożądane (n=23) ograniczenia związane z leczeniem (8,7% rezygnacji) możliwość wznowienia leczenia doustnego, ze względu na poprawę stanu chorego (n=1) zmiana leczenia (DBS), pomimo korzyści z APO-CSI (10,9%)^{††} zgon niezwiązany z leczeniem (n=2) utrata z obserwacji (n=8) brak zgody 	b.d.	<ul style="list-style-type: none"> skórna reakcja alergiczna (rumień) w ciągu pierwszych 2 tyg. (n=2) Ogółem leczenie w ciągu 6 mies. od rozpoczęcia przerwało 3 pacjentów 	b.d.	<ul style="list-style-type: none"> przyczyny psychiatryczne (n=3) niedostateczna skuteczność leczenia (n=3) trudności w obsłudze urzędzenia (n=2) niedokrwistość hemolityczna (n=1) udział w innym badaniu (n=1) zgon niezwiązany z leczeniem (n=1) 	b.d.	<ul style="list-style-type: none"> dyskinezy dwufazowe (3/25) halucynozą /zespół urojenowy (1/25)

	García-Ruiz 2008	Rambour 2014	Tyne 2004	Manson 2002	Sixel-Döring 2011	Pietz 1998	Hughes 1993	Frankel 1990
N	166*	81	107**	64	62	60***	22	21
Leczenie przewlekłe	niezwiązane z APO-CSI (n=1) • nieznanne (n=4)	na uwzględnienie w analizie (n=1) We wczesnej fazie leczenia przerwało 9 pacjentów; ogółem leczenie w badaniu przerwało 46 pacjentów	• zmiany skórne (n=3) • niewygoda (n=4) • omamy (n=1) • splątanie (n=2) • niedociśnienie (n=2) • młodości (n=1) • problemy w obsłudze pompy/pena (n=1) • zmiana rozpoznania (n=1) • stygmatyzacja związana ze stosowaniem pompy (n=1) • zgon niezwiązany z leczeniem apomorfina (n=9)	• niedokrwistość hemolityczna (n=1) • zaburzenia zachowania związane z uzależnieniem (n=2) • problemy logistyczne (n=2) • preferencje pacjenta (n=2) • utrata z obserwacji (n=2) • guzki podskórne (n=1)	>3 mies. i <1 roku: • zdarzenia niepożądane (n=6) • nieskuteczność leczenia (n=2) • preferencje pacjenta (n=1) • zmiana terapii (n=1) • utrata z obserwacji (n=4) • nieznanne (n=1) • zgon (n=4) <u>Pomiędzy 1 a 2 rokami:</u> • zdarzenia niepożądane (n=2) • nieskuteczność leczenia (n=2) • preferencje pacjenta (n=2) • zmiana terapii (n=2) • utrata z obserwacji (n=2)	• psychiatryczne zdarzenia niepożądane (n=5) • niedokrwistość hemolityczna (n=1) [†] Ogółem leczenie w tej fazie przerwało 20 pacjentów (nie wymieniono szczegółowo przyczyn)	• zgon niezwiązany z leczeniem apomorfina (n=4) • zmiana leczenia na apomorfina w powtarzanych iniekcjach z powodu skórnych działań niepożądanych APO-CSI (n=2) • zmiana leczenia – wszczepienie komórek embrionalnych (n=1) • hipotonia i mutyzm (n=1) • powrót do leczenia konwencjonalnego z powodu zaostrożających się dyskinetycznych (n=1)	• problemy z obsługą pompy (1/21) • hipotonia /mutyzm (1/21)

* Z uwzględnieniem pacjentów wykluczonych z analizy wyników, w tym z powodu wczesnego przerwania leczenia

** Łącznie dla pacjentów leczonych apomorfina w ciągłym wlewie (1,2%) lub w powtarzanych wstrzyknięciach (25,2%) lub w ciągłym wlewie i we wstrzyknięciach (63,6%)

*** Przyczyny wykluczenia podano dla łącznej populacji pacjentów, którzy rozpoczęli fazę wstępną (2 mies.) leczenia apomorfina w ciągłym wlewie lub powtarzanych wstrzyknięciach (tylko chorzy, którzy ukończyli fazę wstępną zostali włączeni do analizy wyników skuteczności)

† Przypadek opisany w dyskusji wyników – nie jest jasne, czy jest to ten sam pacjent, który został wymieniony w opisie przerwania leczenia we wczesnej fazie terapii, czy kolejny chory, u którego leczenie przerwało z powodu niedokrwistości hemolitycznej

†† Pacjenci, którzy byli leczeni APO-CSI w okresie oczekiwania na wszczepienie stymulatora

9.2. Profil bezpieczeństwa wg ChPL

Poniżej opisano działania niepożądane produktu leczniczego APO-go PFS według aktualnej charakterystyki produktu leczniczego [33].

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano następująco: 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 ($< 1/10\ 000$), często nieznana (nie mogła być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych). Profil bezpieczeństwa określono nie tylko na podstawie stosowania produktu APO-go PFS ale również innych produktów leczniczych zawierających chlorowoderek apomorfiny i innych leków z grupy agonistów dopaminy.

Tabela 62.
Profil działań niepożądanych produktu leczniczego APO-go PFS wg ChPL

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość hemolityczna i małopłytkowość			X			
	Eozynofilia				X		
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne*				X		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia neuropsychiatryczne**		X				
	Zaburzenia kontroli impulsów***						X
Zaburzenia układu nerwowego	Przemijająca sedacja na początku leczenia		X				
	Senność		X				
	Zawroty głowy /uczucie zbliżającego się omdlenia		X				
	Dyskinezy w okresach <i>on</i> †			X			
	Epizody nagłych zaśnięć			X			
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne‡			X			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ziewanie		X				
	Problemy z oddychaniem			X			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty [§]		X				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Miejscowa i uogólniona wysypka			X			

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania*	X					
	Martwica i owrzodzenia w miejscu podania			X			
	Obrzęki obwodowe						X
Badania diagnostyczne	Dodatni test Coombsa			X			

* W tym anafilaksja i skurcz oskrzeli, w związku z obecnością pirosiarczynu sodu w składzie leku

** W tym przypadki przemijającej łagodnej dezorientacji i omamów wzrokowych (zaburzenia neuropsychiatryczne często występują u pacjentów cierpiących na ChP, lek powinno się stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności w tej grupie pacjentów)

*** Przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub zakupy, obżarstwo i kompulsywne objadanie się

† W części przypadków mogą być bardzo nasilone, w niektórych przypadkach mogą prowadzić do przerwania leczenia

‡ Najczęściej o przemijającym charakterze

£ Szczególnie przy rozpoczynaniu leczenia apomorfina, zwykle wskutek pominięcia dawki domperydony

* Szczególnie w przypadku stosowania w sposób ciągły, mogą one obejmować guzki podskórne, stwardnienie, rumień, bolesność uciskową i zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, mogą też wystąpić różne inne reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, powstawanie siniaków i ból)

Zgodnie z profilem działań niepożądanych przedstawionym w ChPL po zastosowaniu apomorfiny s.c. bardzo często występują tylko reakcje w miejscu podania (takie jak guzki podskórne), a często: zaburzenia neuropsychiatryczne, niektóre zaburzenia układu nerwowego (senność, przemijająca sedacja, zawroty głowy), ziewanie oraz – zwłaszcza na początku leczenia i na skutek pominięcia dawki domperydony – nudności i wymioty.

Ponadto zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w stosowaniu apomorfiny u pacjentów z chorobami nerek lub układu krążenia, osób ze skłonnościami do nudności i wymiotów, w podeszłym wieku i/lub osłabionych, z chorobami serca lub przyjmujących leki wazoaktywne, narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz ze współistniejącymi problemami neuropsychiatrycznymi.

9.3. Wnioski z PSUR

Zlecniodawca dostarczył na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa raport okresowy o bezpieczeństwie leku (PSUR) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.4. Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych wskazanych w przepisach [2] urzędów, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA), do dnia 8 sierpnia 2014 roku zidentyfikowano następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym⁷:

➤ URPLWMIPIB:

- informacja o wystąpieniu Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPLWMIPIB do podmiotów odpowiedzialnych, które posiadają produkty zawierające agonistów dopaminy, w związku

⁷ Podano informacje odnoszące się do bezpieczeństwa apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym lub apomorfiny do podawania podskórnego ogółem (tj. zarówno we wlewach jak i w powtarzanych wstrzyknięciach); informacje odnoszące się wyłącznie do stosowania apomorfiny we wstrzyknięciach (pen) zamieszczono w odrębnej analizie poświęconej produktowi leczniczemu APO-go PEN

z napływającymi informacjami dotyczącymi przypadków patologicznej skłonności do gier hazardowych, zwiększenia libido oraz podwyższonej aktywności seksualnej, z 2007 roku [35].

➤ EMA:

- informacja PhVWP z 2009 roku dotycząca ryzyka wydłużenia odstępu QT [38];
- informacja PhVWP z 2012 roku dotycząca ryzyka zaburzeń kontroli impulsów [39].

➤ FDA:

- informacje z 2010 i 2013 roku o zmianie ulotki produktu zawierającego apomorfina do wstrzyknięć i iniekcji (Apokyn) w związku nową oceną ryzyka zdarzeń psychiatrycznych [28, 36];
- informacja z 2010 roku o przeciwwskazaniach do jednoczesnego stosowania apomorfiny i ondansetronu [37];
- analiza bezpieczeństwa apomorfiny do wstrzyknięć i iniekcji (Apokyn), przeprowadzoną przez FDA w ramach rozpatrywania wniosku o rejestrację leku w USA (analiza danych przedstawionych przez wnioskodawcę – *Medical Review*), z 2004 roku [40];
- informacje o przeprowadzonej ocenie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku Apokyn do obrotu w USA [43] i szczegółowy raport z oceny ryzyka zdarzeń psychiatrycznych z 2008 roku [42].

Zestawienie odnalezionych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne przedstawiono w tabeli poniżej. Pod tabelą opisano wyniki postmarketingowej oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej przez FDA.⁸

Tabela 63.
Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym

Urząd/Data [źródło]	Podane informacje	Podjęte działania
Europa		
EMA (PhVWP) /lipiec 2012 [39]	<ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie zakumulowanych danych stwierdzono, że u pacjentów przyjmujących lewodopę lub agonistów dopaminy (w tym apomorfina) w normalnych dawkach, niezależnie od wskazania, mogą wystąpić objawy zaburzeń kontroli impulsów, nieuwzględnione w charakterystykach produktów leczniczych • Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem objawów zaburzeń kontroli impulsów, takich jak patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, zwiększone libido, kompulsywne zakupy lub wydawanie pieniędzy i kompulsywne objadanie się 	Rekomendacja zmiany charakterystyk produktów leczniczych i ulotek została skierowana do CMDh

⁸ W niniejszym raporcie nie przedstawiano wyników wskazanego wyżej raportu z oceny przedrejestracyjnej [40], ponieważ aktualne wnioski w zakresie profilu bezpieczeństwa zawierają charakterystyki produktów leczniczych zawierających apomorfina

Urząd/Data [źródło]	Podane informacje	Podjęte działania
EMA(PhVWP) /październik 2009 [38]	<ul style="list-style-type: none"> Niektóre dane z badań przedklinicznych i klinicznych wskazują, że apomorfina, zwłaszcza przyjmowana w wysokich dawkach, może (potencjalnie) wydłużać odstęp QT u ludzi Wg PhVWP zwiększenie świadomości tego ryzyka przyczyni się do bezpieczniejszego stosowania, w związku z czym rekomenduje zamieszczenie w charakterystykach produktów leczniczych ostrzeżenia o konieczności zachowania ostrożności w leczeniu pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> oraz unikania jednoczesnego stosowania apomorfiny z innymi lekami związanymi ze znanym ryzykiem wydłużania odstępu QT Kolejne badania kliniczne są w toku i wyniki zostaną poddane przeglądowi, gdy będą dostępne 	Rekomendacja zmiany charakterystyk produktów leczniczych i ulotek została skierowana do CMDh
URPLWMiPB /styczeń 2007 [35]	<ul style="list-style-type: none"> W wyniku napływających informacji, dotyczących wpływu preparatów, zawierających agonistów dopaminy oraz odnotowanych przypadków patologicznej skłonności do gier hazardowych, zwiększenia libido oraz podwyższonej aktywności seksualnej, grupa robocza PhVWP, działająca przy CHMP dokonała analizy tych danych.⁹ Po przeprowadzeniu oceny naukowej zalecono uaktualnienie druków informacyjnych dla analizowanych produktów leczniczych. We wprowadzaniu proponowanych nowych zapisów należy uwzględnić wszystkie produkty lecznicze, zawierające związki zaliczane do agonistów dopaminy, nowe informacje powinny być wprowadzone do druków informacyjnych preparatów z tej grupy, bez względu na zatwierdzone wskazania. 	Wystąpiono do podmiotów odpowiedzialnych, o uaktualnienie druków informacyjnych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających agonistów dopaminy
Stany Zjednoczone		
FDA/ sierpień 2013 [33]	<ul style="list-style-type: none"> FDA zidentyfikowała w systemie AERS (dane z okresu październik – grudzień 2008 r.) sygnały potencjalnego poważnego lub nowego ryzyka zdarzeń psychiatrycznych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Apokyn 	Zmiana charakterystyki produktu i ulotki w USA we wrześniu 2010 roku
FDA/ wrzesień 2010 [36]	<ul style="list-style-type: none"> W jednym podwójnie zaślepionym RCT, z kontrolą placebo, omamy i stany splątania wystąpiły u 10% pacjentów leczonych apomorfina s.c. (Apokyn) i u 0% w grupie placebo. Raporty z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu wskazują, że po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki apomorfiny pacjenci mogą doświadczać nowych objawów lub pogorszenia zmian stanu psychicznego lub zachowania, które mogą mieć duże nasilenie i obejmować zachowania podobne do psychotycznych. Zaburzenia myślenia lub zachowania mogą mieć charakter wyobrażeń urojeniowych, złudzeń, omamów, splątania, dezorientacji, zachowań agresywnych, pobudzenia, majaczenia lub inny. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychotycznymi nie powinni być leczeni produktem Apokyn ze względu na ryzyko zaostrzenia psychozy, ponadto szereg leków stosowanych w leczeniu psychozy może zaostrzać objawy ChP i zmniejszać skuteczność leku Apokyn. 	Zmiana charakterystyki produktu i ulotki w USA
FDA/ wrzesień 2010 [37]	<ul style="list-style-type: none"> Jednoczesne stosowanie apomorfiny i ondansetronu jest przeciwwskazane, z powodu zgłoszeń o przypadkach głębokiego niedociśnienia i utraty świadomości 	Zmiana charakterystyki produktu i ulotki w USA

⁹ Odnaleziono również dokumenty wytworzone przez inne urzędy, świadczące o prowadzeniu oceny ryzyka zaburzeń kontroli impulsów u chorych leczonych agonistami dopaminy (w tym apomorfina) [44]; obecnie dane te mają znaczenie historyczne (informacja o ryzyku została już uwzględniona w charakterystykach produktów leczniczych), w związku z tym informacji tych nie analizowano szczegółowo w ramach niniejszej analizy klinicznej

Postmarketingowa ocena bezpieczeństwa apomorfiny – zdarzenia psychiatryczne (FDA, 2008)

Postmarketingowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona przez FDA w ramach programu *The New Molecular Entity Postmarketing Safety Evaluation Pilot Program* i obejmowała, poza standardowymi źródłami informacji wykorzystywanymi w systematycznym monitorowaniu bezpieczeństwa produktów leczniczych (tj. zgłoszenia ciężkich i nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, raporty PSUR, zgłoszenia od osób wykonujących zawody medyczne i pacjentów, literatura medyczna, badania kliniczne, dane dotyczące innych leków tej samej klasy) wdrożenie dodatkowej procedury systematycznej oceny danych uzyskiwanych po wprowadzeniu ocenianego leku do obrotu [43].

W okresie od lipca 2004 do lipca 2007 roku produkt Apokyn (apomorfina do wstrzyknięć lub infuzji) został przepisany w Stanach Zjednoczonych 2764 pacjentom (w tym ok. 80% stanowiły osoby w wieku >60 lat). W ramach pilotażowego programu postmarketingowej oceny bezpieczeństwa zidentyfikowano 3 następujące rodzaje zdarzeń niepożądanych wymagających dalszej, bardziej szczegółowej oceny:

- zachowania podobne do psychozy (*psychotic-like behavior*) – pomimo wyszczególnienia omamów w ulotce, odnotowano również występowanie innych zachowań podobnych do psychozy, w tym przypadków ostrej psychozy, zespołu urojeniowego, stanu splątania/splątania, zaburzeń psychiatrycznych, zachowań agresywnych, stanów pobudzenia i omamów; jako potencjalny problem określono również indukowane leczeniem zaostrzenie zachowań podobnych do psychozy; FDA kontynuowała monitorowanie tej grupy zdarzeń niepożądanych;
- niedokrwistość hemolityczna – zidentyfikowano przypadki niedokrwistości hemolitycznej, które wystąpiły poza USA; FDA kontynuowała monitorowanie pod tym kątem, nie podjęto specyficznych działań regulacyjnych;
- zespół rozszanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zidentyfikowano jeden przypadek, który w dalszej ocenie zakwalifikowano jako błąd laboratoryjny [43].

Na stronach internetowych FDA udostępniono szczegółowy raport z oceny psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych. W ramach oceny w systemie AERS (20.04.2004 – 18.08.2008) zidentyfikowano 14 przypadków zdarzeń psychiatrycznych o udokumentowanym lub podejrzewanym związku z leczeniem apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym. W 5 z nich raportowano występowanie wcześniejszych zaburzeń psychiatrycznych (przed leczeniem apomorfina), a 9 pacjentów stosowało jednocześnie inne leki związane ze znanym ryzykiem zaburzeń psychiatrycznych. Niemniej nie można było wykluczyć przyczynowego związku opisywanych zdarzeń ze stosowaniem apomorfiny, w tym możliwości wystąpienia efektu addytywnego [42].

Wnioski i rekomendacje autorów cytowanej analizy zostały w dokumencie źródłowym ukryte jako informacje stanowiące tajemnicę handlową [42].

10. PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH

W ramach przeglądu badań wtórnych zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2000 – 2014, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem ciągłych wlewów) u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona (w tym zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią): *Volkman 2013*, *Movement Disorder Society (MDS) 2013*, *Clarke 2009*, *National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC) 2006*, *Deleu 2004* i *Levine 2003* (AHRQ) [45-44].

Zakres każdego z przeglądów był szerszy niż niniejszej analizy własnej i obejmował co najmniej również leczenie apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach. Nie zidentyfikowano opublikowanego przeglądu o zakresie ściśle odpowiadającym przedmiotowi analizy własnej, tj. przeglądu efektywności klinicznej apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów ChP. Niemniej w większości przeglądów uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności APO-CSI lub leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem powtarzanych wstrzyknięć) ogółem u pacjentów z zaawansowaną ChP. We wszystkich przeglądach przeprowadzono jakościową syntezę wyników badań, a tylko w jednej pracy (*Deleu 2004*) wykonano ilościową metaanalizę wyników, tj. uśredniono zmiany względem wartości wyjściowej (bez oceny istotności statystycznej).

Pomimo znaczących różnic pomiędzy przeglądami w zakresie szczegółowych kryteriów włączenia badań, ilości i poziomu wiarygodności uwzględnionych dowodów naukowych (od RCT do serii przypadków) oraz aktualności wyszukiwania (od 2000 do 2012 roku) wnioski poszczególnych autorów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI są w dużym stopniu zbieżne i można podsumować je następująco:

- Poziom dowodów naukowych dostępnych dla APO-CSI jest ograniczony i obejmuje 1 badanie z randomizacją, porównujące APO-CSI z lizurydem w ciągłym wlewie s.c., nieliczne badania z grupą kontrolną bez randomizacji (porównujące APO-CSI do standardowej terapii doustnej, DBS i dojelitowych wlewów lewodopy) oraz liczne badania bez grupy kontrolnej, w większości retrospektywne, porównujące wyniki odnotowane po okresie leczenia do wartości wyjściowych (przed leczeniem); jednocześnie podkreślano, że dostępne badania dostarczają informacji klinicznie istotnych, odnoszących się do długotrwałej terapii.
- Dostępne dowody naukowe, pomimo zauważalnych ograniczeń, wskazują na skuteczność APO-CSI w kontroli fluktuacji ruchowych, w tym w skracaniu czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania; wg metaanalizy *Deleu 2004* zastosowanie APO-CSI pozwala skrócić dzienny czas trwania stanów *off* w okresie czuwania średnio o 60% (zakres: 33-80%) oraz poprawić sprawność ruchową w UPDRS-III o 44%, względem poziomu wyjściowego.
- Wyniki dotyczące wpływu leczenia APO-CSI na dyskinezy są zróżnicowane – wyniki badań w tym zakresie oceniano jako niewystarczające do wyprowadzenia wniosków lub interpretowano na korzyść APO-CSI; wg metaanalizy *Deleu 2004* zastosowanie APO-CSI

- pozwala zmniejszyć nasilenie dyskinez średnio o 45% (zakres: 14-65%) oraz skrócić dzienny czas w stanie *on* z dyskinezami średnio o 50% (zakres: 12-85%).
- Zastosowanie APO-CSI związane jest z możliwością znacznego ograniczenia stosowania lewodopy i innych leków doustnych; wg metaanalizy *Deleu 2004* zastosowanie APO-CSI pozwala zmniejszyć dzienną dawkę lewodopy średnio o 49% (zakres: +16 do -80%) wartości wyjściowej.
 - Ryzyko związane ze stosowaniem APO-CSI w leczeniu pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tego leczenia jest akceptowalne (pod warunkiem stosowania domperydony), niemniej terapia powinna być rozpoczynana w wyspecjalizowanym ośrodku, dysponującym możliwością monitorowania; działaniem niepożądanym wymagającym monitorowania jest niedokrwistość hemolityczna, występująca (wg metaanalizy *Deleu 2004*) u ok. 2% pacjentów.
 - Leczenie APO-CSI prawdopodobnie nie jest związane z pogorszeniem stanu poznawczego pacjentów (tj. pogłębieniem otępienia), może również poprawiać nastrój i zmniejszać poziom lęku; istnieje natomiast pewne ryzyko zaburzeń neuropsychiatrycznych (splątanie, omamy, zaburzenia kontroli impulsów), co powinno być brane pod uwagę na etapie indywidualnej kwalifikacji do leczenia.
 - Według wyników metaanalizy *Deleu 2004* najczęściej ($\geq 5\%$) notowane zdarzenia niepożądane w leczeniu APO-CSI to: guzki podskórne (70%), sedacja/senność (23%), mdłości/wymioty (10%), zaburzenia snu (9%), omamy/złudzenia (8%), owrzodzenia w miejscu podania (8%), eozynofilia (7%), zaburzenia czynności nerek (6%), pozytywny test Coombsa (6%) i niedociśnienie ortostatyczne (5%); zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu.
 - Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie jednej z zaawansowanych terapii ChP (tj. APO-CSI, DBS lub dojelitowych wlewów lewodopy) jako preferowanej względem pozostałych; w praktyce klinicznej wybór powinien być dokonywany na podstawie indywidualnej, kompleksowej analizy czynników wpływających na jakość życia pacjenta oraz względnych i bezwzględnych przeciwwskazań do poszczególnych terapii, z uwzględnieniem preferencji pacjenta.

W tabelach poniżej (Tabela 64) zestawiono kryteria włączenia do opublikowanych przeglądów, zakres wyszukiwania oraz wyniki i wnioski autorów cytowanych prac, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny (APO-CSI – jeśli wyszczególniono) w analizowanym wskazaniu.

Tabela 64.
Opublikowane przeglądy systematyczne – wyniki i wnioski; APO-CSI

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski †
<p>Volkman 2013 [45]</p> <p>Cel: Dokonanie przeglądu literatury w zakresie leczenia z zastosowaniem wyrobów medycznych (<i>device-aided therapies</i>) u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona i powikłaniami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi konwencjonalną farmakoterapią</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane źródła: MEDLINE i EMBASE</p> <p>Zakres czasowy: do maja 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną ChP i powikłaniami ruchowymi</p> <p>Interwencje: STN- i GPI-DBS, apomorfina s.c. (w powtarzanych wstrzyknięciach lub ciągłym wlewie), lewodopa w ciągłym wlewie dojelitowym</p> <p>Punkty końcowe: b.d.</p> <p>Metodyka: b.d.</p> <p>Inne: ≥10 pacjentów leczonych przewlekłe</p> <p>Kryteria wykluczenia: przeglądy, metaanalizy, badania eksperymentalne</p>	<p>Wiązane badania: 16 badań dla apomorfiny, w tym 0 badań klasy¹⁰ I lub II, 6 badań klasy III (<i>Antonini 2011, De Gaspari 2006, Alegret 2004, Morgante 2004, Di Rosa 2003, Pietz 1998</i>), 10 badań klasy IV (<i>Eliá 2012, van Laar 2010, García Ruiz 2008, Katzenschlager 2005, Tyne 2004, Manson 2002, Stocchi 2001, Colzi 1998, Hughes 1993, Ellis 1997</i>); łączna populacja pacjentów: 612 osób</p> <p>Wyniki (metaanaliza): nie przeprowadzono metaanalizy wyników</p> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania zidentyfikowane dla apomorfiny to w większości badania bez randomizacji, grupy kontrolnej i zaślepienia, retrospektywne, niewielkie i z krótkim okresem obserwacji lub opisy przypadków; niemniej dostarczają one informacji przydatnych klinicznie. • Apomorfina jest prawdopodobnie skuteczna w ograniczaniu dziennych fluktuacji ruchowych, przy zróżnicowanym wpływie na dyskinezy, niemniej ograniczenia dostępnych dowodów naukowych nie uzasadniają wyprzedzenia jednoznacznych wniosków. • Dane dostępne niepożądanego wpływu leczenia apomorfina na procesy poznawcze (<i>cognitive safety</i>) są nieliczne lub niekonkluzywne, niemniej, z wyjątkiem ryzyka ostrego stanu splątania, leczenie to nie powinno wpływać na naturalny przebieg otępienia w ChP. • W oparciu o ograniczone dowody naukowe można stwierdzić, że leczenie apomorfina może poprawiać nastrój i zmniejszać poziom leku ale związane jest z ryzykiem psychozy, splątania i zmniejszenia samokontroli; doświadczenie kliniczne wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w stosowaniu apomorfiny u osób z zaburzeniami kontroli impulsów. • W odniesieniu do chorób współistniejących, mogących uniemożliwić ocenianie leczenia, w przypadku terapii apomorfina trudności mogą wystąpić w przypadku kontroli impulsów z cukrzycą, ranami, zapaleniem tkanki łącznej lub chorobami skóry. • Ryzyko nasilenia zaburzeń mowy w związku z leczeniem apomorfina jest prawdopodobnie mniejsze niż w przypadku DBS, niemniej nie istnieją dowody naukowe na poparcie tej tezy. • Leczenie apomorfina może korzystnie wpływać na zaburzenia chodu i równowagi odpowiadające na leczenie lewodopą lub dyskinezy, ale istniejące dowody naukowe takiego wpływu są słabe. • Obecnie nie istnieją bezpośrednie dane porównawcze, które uzasadniałyby preferencję jednej z terapii wspomaganą wyrobami medycznymi (apomorfina, DBS, dojelitowe wlewy lewodopy) względem pozostałych; ze względu na złożoność tych terapii i brak zainteresowania przemysłu medycznego wątpliwe jest również, że takie dane się pojawią. • Rekomendacja: Najwyższy poziom dowodów naukowych skuteczności w leczeniu stanów <i>off</i>, fluktuacji <i>on-off</i> i dyskinezy jest obecnie najwyższy dla DBS, niemniej w codziennej praktyce klinicznej decyzje dotyczące leczenia są często podejmowane w odniesieniu do pacjentów niespełniających rygorystycznych kryteriów włączenia do badań klinicznych a 	

¹⁰ Badania sklasyfikowano w hierarchii dowodów naukowych Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych, od klasy I (najwyższa jakość) do klasy IV (najniższa jakość)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski†
<p>MDS 2013† [46-49]</p>	<p>Cel: Ocena opublikowanych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i wpływu na praktykę kliniczną leczenia ChP (w tym odrębny przegląd dla apomorfiny)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane źródła: Medline, Cochrane Library, listy referencyjne,</p> <p>Zakres czasowy: od 1948 (Cochrane Library) i 1966 (Medline) do 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z ustalonym rozpoznaniem ChP</p> <p>Interwencje: apomorfina</p> <p>Punkty końcowe: objawy oceniane w ogólnie przyjętych skalach, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka: RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej, prospektywne lub retrospektywne,</p> <p>Inne: ≥20 pacjentów, leczenie ≥4 tyg., publikacja w j. ang., publikacja pełnotekstowa</p> <p>Kryteria wykluczenia: mała liczba pacjentów, rozpoznanie niejasne lub brak danych nt. rozpoznania, pokrywające się serie pacjentów, raporty techniczne (brak lub przypadkowy opis wyników leczenia), ocena wyników w niewalidowanej skali, nietypowe punkty końcowe, niepewny czas obserwacji, niekompletna obserwacja, brak możliwości wyodrębnienia wyników pacjentów z ChP, publikacja w innym języku niż ang., abstrakt, przegląd, rozdział książki,</p>	<p>uwzględnienia wymagają również inne czynniki, jak ciężkość współistniejących zaburzeń poznawczych, psychiatrycznych, mowy, równowagi i ogólnych. Wielowymiarowa analiza czynników wpływających na jakość życia pacjenta oraz względnych i bezwzględnych przeciwwskazań do poszczególnych terapii pozwoli określić, czy w przypadku danego chorego wiadomości będąc tylko jedną z rozważanych terapii, czy też możliwy jest wybór pomiędzy nimi. Jeżeli możliwy jest wybór, leczenie powinno zostać wybrane na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, z uwzględnieniem preferencji pacjenta, po przedyskutowaniu korzyści, zagrożeń oraz praktycznych aspektów każdej z proponowanych metod leczenia.</p> <p>Włączone badania: APO-CSI u pacjentów z ChP leczonych lewodopą:</p> <ul style="list-style-type: none"> W 2002 roku zidentyfikowano 4 badania III klasy, w których leczono >20 pacjentów apomorfina przez >4 tyg. (Pletz 1998, Frankel 1990, Hughes 1993, Colzi 1998); do analizy bezpieczeństwa włączono również badania Pinter 1998 i Poewe 1993; W 2005 roku nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia dla APO-CSI; W 2011 roku nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia dla APO-CSI; W 2013 roku nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia dla APO-CSI. <p>Wnioski (metaanaliza): nie przeprowadzono metaanalizy wyników</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Wnioski z 2002 r.:</u> <ul style="list-style-type: none"> w populacji pacjentów z zaawansowaną ChP (z fluktuacjami ruchowymi) leczonych lewodopą APO-CSI jest interwencją prawdopodobnie skuteczną w kontroli objawów parkinsonowskich; lewodopa może być podawana w znacznie zmniejszonej dawce lub nawet całkowicie wycofana; APO-CSI jest interwencją prawdopodobnie skuteczną w kontroli fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną ChP i ciężkimi fluktuacjami on-off; poмимо obiecujących wyników 1 małego, długoterminowego badania III klasy, dowody naukowe są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności APO-CSI w długoterminowym leczeniu dyskiniez indukowanych lewodopą; stosowanie apomorfiny związane jest z akceptowalnym ryzykiem, niewymagającym specjalnego monitorowania, o ile podawany jest domperidon w celu ograniczenia ciężkości objawów objawowych trawieniowych i krążeniowych związanych z leczeniem dopaminergicznym; nierniej kompleksowe leczenie apomorfina, szczególnie z zastosowaniem pomp infuzyjnych, powinno być prowadzone przez wyspecjalizowany ośrodek. Wnioski z 2005 r.: apomorfina, dodana do leczenia lewodopą, jest lekiem skutecznym w kontroli objawów parkinsonizmu i fluktuacji ruchowych (na podst. dodatkowego badania

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski ¹
<p>Clarke 2009 [50]</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej obecnie dostępnych opcji leczenia pacjentów z zaawansowaną ChP i fluktuacjami ruchowymi, u których skojarzone leczenie dostępnymi lekami doustnymi nie daje zadowalających rezultatów lub nie jest już skuteczne</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane źródła: PubMed, Cochrane Library, kluczowe czasopisma naukowe – ogólne i neurologiczne, listy referencyjne badań pierwotnych i przeglądów</p> <p>Zakres czasowy: do marca 2009 (w tym do lutego 2005 – na podstawie przeglądu przeprowadzonego do wytycznych NICE</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowaną ChP, z fluktuacjami ruchowymi lub dyskinezami, które nie są kontrolowane leczeniem doustnym lewodopą i agonistami dopaminy</p> <p>Interwencje: apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, DBS, lewodopa we wlewach dojelitowych</p> <p>Punkty końcowe: wyniki związane z oceną powikłań ruchowych, dziennego czasu w stanach off, wyniku w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej)</p> <p>Metodyka: badania z grupą kontrolną, kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków</p> <p>Inne: monoterapia w co najmniej 1 ramieniu badania; publikacja w j. angielskim</p> <p>Kryteria wykluczenia: apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach, dla DBS badania <40 pacjentów</p>	<p>RCT dla apomorfiny w powtarzanych wstrzyknięciach).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wnioski z 2011 r.:</u> <ul style="list-style-type: none"> - apomorfina jest lekiem skutecznym w kontroli objawów ruchowych (w skojarzeniu z lewodopą) i fluktuacji ruchowych oraz użytecznym w praktyce klinicznej; - bezpieczeństwo APO-CSI jest akceptowalne, pod warunkiem monitorowania niedokrwistości hemolitycznej; - leczenie apomorfina w monoterapii, w kontroli objawów, ma status leczenia eksperymentalnego. • <u>Wnioski z 2013 r.:</u> brak zmian względem wniosków z 2011 roku.
<p>Clarke 2009 [50]</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej obecnie dostępnych opcji leczenia pacjentów z zaawansowaną ChP, z fluktuacjami ruchowymi lub dyskinezami, które nie są kontrolowane leczeniem doustnym lewodopą i agonistami dopaminy</p> <p>Interwencje: apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, DBS, lewodopa we wlewach dojelitowych</p> <p>Punkty końcowe: wyniki związane z oceną powikłań ruchowych, dziennego czasu w stanach off, wyniku w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej)</p> <p>Metodyka: badania z grupą kontrolną, kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków</p> <p>Inne: monoterapia w co najmniej 1 ramieniu badania; publikacja w j. angielskim</p> <p>Kryteria wykluczenia: apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach, dla DBS badania <40 pacjentów</p>	<p>Włączone badania: 3 badania dla APO-CSI, w tym 2 badania z poziomu¹¹ 2 (<i>Katzenschlager 2005, Garcia Ruiz 2008</i>) i 1 badanie z poziomu 3 (<i>De Gaspari 2006</i>); nie zidentyfikowano żadnych badań typu RCT.</p> <p>Wyniki (metaanaliza): nie przeprowadzono metaanalizy wyników</p> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W większości badań, w których przeprowadzono statystyczną analizę wyników, wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów ruchowych, aktywności dnia codziennego, proporcji czasu w okresie czuwania w stanie on i off, względem stanu wyjściowego, w przypadku każdej z rozpatrywanych metod leczenia (tj. APO-CSI, DBS i dojelitowych wlewów lewodopy); należy mieć jednak na uwadze ograniczenia związane z metodyką dostępnych badań. • Częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych wydają się wyższe w przypadku APO-CSI i dożylnych wlewów lewodopy niż w przypadku DBS, niemniej ograniczenia raportowania i niepewność zastosowanych zasad klasyfikacji zdarzeń jako ciężkich, uniemożliwia ocenę klinicznej istotności obserwowanych w tym zakresie różnic. • Mając na uwadze ograniczenia przeglądu (wynikające z braku badań wysokiej jakości i niespójnej oceny wyników w poszczególnych badaniach) stwierdzono, że każda z ocenianych metod leczenia może przynieść dodatkową korzyść u pacjentów, u których najlepsze dotychczasowe leczenie nie jest już skuteczne, nie można natomiast ocenić, która z nich jest najbardziej efektywna klinicznie lub kosztowo. W związku z tym wybór terapii powinien opierać się na indywidualnej historii choroby, wieku, współistniejącej chorobowości i ryzyku działań niepożądanych; ze względu na praktyczne różnice w prowadzeniu rozważanych terapii istotne jest również uwzględnienie preferencji pacjenta. 	<p>Wnioski z 2011 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wnioski z 2011 r.:

¹¹ Badania sklasyfikowano w hierarchii dowodów naukowych Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, od poziomu 1 (najwyższy - badania z randomizacją) do poziomu 5 (opinia eksperta)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski ¹												
NCCC 2006 [51]	<p>Cel: Ocena skuteczności apomorfiny w porównaniu ze standardowym leczeniem doustnym w późnej ChP (w zakresie przeglądu dla apomorfiny)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane źródła (zakres czasowy): Medline (1966–2005), Embase (1980–2005), Cochrane (1800–2005), CINAHL (1982–2005)</p>	<p>Populacja: późna ChP</p> <p>Interwencje: apomorfina</p> <p>Punkty końcowe: b.d.</p> <p>Metodyka: przeglądy systematyczne, RCT, inne badania porównawcze</p> <p>Inne: badania opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych</p> <p>Kryteria wykluczenia: język publikacji inny niż ang.</p>	<p>Włączone badania: dla APO-CSI – 10 badań, w tym 9 retrospektywnych (Poewe 1993, Kaňovsky 2002, Frankel 1990, Stocchi 2001, Pietz 1998, Hughes 1993, Gancher 1995, Manson 2002, Colzi 1998) i 1 prospektywne (Katzschalger 2005), porównujących wyniki po leczeniu względem wartości początkowych</p> <p>Wyniki (metaanaliza): nie przeprowadzono metaanalizy wyników</p> <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom dowódów naukowych dla apomorfiny (wlewów i wstrzyknięć) jest względnie niski ale obydwie techniki są zarejestrowane do stosowania w Anglii i Walii i mogą być użyteczne w leczeniu pacjentów z ostrymi stanami <i>off</i>, nie odpowiadającymi na modyfikację standardowej terapii doustnej. • Leczenie apomorfina związane jest z ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak splątanie i omamy oraz ze znacznym ryzykiem reakcji w miejscu podania. • Długotrwałe leczenie APO-CSI może radykalnie ograniczyć zarówno stany <i>off</i>, jak i dyskinezy, pozwala również na wycofanie leków doustnych. • Leczenie apomorfina powinno być rozpoczynane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. • Rekomendacja dotycząca APO-CSI: APO-CSI może być stosowana w redukcji stanów <i>off</i> i dyskinez u pacjentów z ChP i ciężkimi powikłaniami ruchowymi; leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach, dysponujących możliwością właściwego monitorowania. 												
Deleu 2004 [52]	<p>Cel: Przeprowadzenie kompleksowej oceny stosowania apomorfiny w różnych wskazaniach u chorych z ChP</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane źródła: MEDLINE, EMBASE, listy referencyjne publikacji, <i>Current Contents</i>, <i>AdisBase</i>, podręczniki medyczne</p> <p>Zakres czasowy: do maja 2004 (w tym</p>	<p>Populacja: idiopatyczna ChP</p> <p>Interwencje: apomorfina s.c.</p> <p>Punkty końcowe: b.d.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne, przeglądy, serie przypadków, badania retrospektywne, abstrakty konferencyjne</p> <p>Inne:</p> <p>Kryteria wykluczenia: raporty i abstrakty zawierające niewystarczające dane nt. czasu w stanie <i>off</i> przedi po podaniu apomorfiny, <10 pacjentów, średni okres obserwacji <1 mies., inna droga podania apomorfiny niż s.c., powtórnie opublikowane dane tych samych pacjentów, ChP Inna niż idiopatyczna</p>	<p>Włączone badania: dla APO-CSI - 10 długoterminowych badań obserwacyjnych, bez grupy kontrolnej i zaślepienia (Frankel 1990, Pietz 1998, Hughes 1993, Colzi 1998, Stibe 1988, Poewe 1993, Wenning 1999, Stocchi 2001, Kaňovsky 2002, Manson 2002) – wszystkie badania klasy² III; łącznie 233 pacjentów oraz 1 badanie z randomizacją, porównujące APO-CSI vs lizuryd w ciągłym wlewie podskórnym (Stocchi 1993).</p> <p>Wyniki (metaanaliza):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Liczba badań</th> <th>Średnia zmiana (zakres)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmiana dziennego czasu w stanie <i>off</i> [%]</td> <td>10</td> <td>-60 (-80; -33)</td> </tr> <tr> <td>Zmiana dziennego czasu w stanie <i>on</i> z dyskinezami [%]</td> <td>5</td> <td>-50 (-85; -12)</td> </tr> <tr> <td>Nasilenie dyskinez [%]</td> <td>4</td> <td>-45 (-65; -14)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Liczba badań	Średnia zmiana (zakres)	Zmiana dziennego czasu w stanie <i>off</i> [%]	10	-60 (-80; -33)	Zmiana dziennego czasu w stanie <i>on</i> z dyskinezami [%]	5	-50 (-85; -12)	Nasilenie dyskinez [%]	4	-45 (-65; -14)
Punkt końcowy	Liczba badań	Średnia zmiana (zakres)													
Zmiana dziennego czasu w stanie <i>off</i> [%]	10	-60 (-80; -33)													
Zmiana dziennego czasu w stanie <i>on</i> z dyskinezami [%]	5	-50 (-85; -12)													
Nasilenie dyskinez [%]	4	-45 (-65; -14)													

¹² Badania sklasyfikowano w hierarchii dowodów naukowych, od klasy I (najwyższa jakość) do klasy V (najniższa jakość)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski†						
<p>Levine 2003 (AHRQ) [53]</p>	<p>do 1960 na podstawie referencji)</p>	<p>Kryteria włączenia do części przeglądu dotyczącego farmakoterapii</p> <p>Populacja: ChP</p> <p>Interwencje: lewodopa/karbidopa, lewodopa/benserazyd, amantadyna, agoniści dopaminy (w tym apomorfina), inhibitory MAO-B, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, selegilina, wit. E, wit. C</p> <p>Punkty końcowe: ≥ 1 wynik dotyczący skuteczności lub bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: leczenie i obserwacja ≥ 24 tyg.</p>	<table border="1" data-bbox="268 107 375 1153"> <tr> <td>Zmiana dziennej dawki lewodopy [%]</td> <td>11</td> <td>-49 (-80; 16)</td> </tr> <tr> <td>Zmiana sprawności ruchowej (UPDRS-III) [%]</td> <td>1</td> <td>44 (n.d.)</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu RCT (okres obserwacji: 2 lata) APO-CSI była interwencją nieznacznie skuteczniejszą od podskórnych wlewów lizurydu w poprawie objawów ChP. Najczęściej ($\geq 5\%$) notowane zdarzenia niepożądane (% pacjentów, N=243): guzki podskórne (70%), sedacja/senna (23%), mdłości/wymioty (10%), zaburzenia snu (9%), omamy/złudzenia (8%), owrzodzenia w miejscu podania (8%), eozynofilia (7%), zaburzenia czynności nerek (6%), pozytywny test Coombsa (6%), niedociśnienie ortostatyczne (5%). <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania włączone do przeglądu stanowią dowody naukowe III klasy wskazujące, że APO-CSI, stosowana jako terapia dodana do lewodopy lub monoterapia, jest interwencją skuteczną w przerywanu stanów off, redukcji dyskinez i poprawie sprawności ruchowej w skali UPDRS-III; ponadto leczenie APO-CSI związane jest ze znacznym ograniczeniem stosowania lewodopy. Zdarzenia niepożądane w leczeniu apomorfina są zwykle łagodne i obejmują głównie reakcje skórne i zdarzenia neuropsychiatryczne. Terapia APO-CSI związana jest z wyższą częstością zdarzeń psychiatrycznych niż apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach, co ogranicza zastosowanie tej interwencji do pacjentów bez zaburzeń poznawczych. Rekomendacja: Apomorfina, w ciągłym wlewie podskórnym lub powtarzanych wstrzyknięciach, powinna być proponowana każdemu kwalifikującemu się do tego leczenia choremu z ChP, jeżeli występują problemy z uzyskaniem właściwej kontroli objawów choroby przy pomocy leczenia konwencjonalnego. Najbardziej wydajne leczenie stanowiłoby prawdopodobnie połączenie lewodopy w niskich z wlewami APO-CSI w okresie czuwania. Możliwość zastosowania APO-CSI powinna zostać rozważona przed kwalifikacją do bardziej inwazyjnych lub chirurgicznych metod leczenia. 	Zmiana dziennej dawki lewodopy [%]	11	-49 (-80; 16)	Zmiana sprawności ruchowej (UPDRS-III) [%]	1	44 (n.d.)
Zmiana dziennej dawki lewodopy [%]	11	-49 (-80; 16)							
Zmiana sprawności ruchowej (UPDRS-III) [%]	1	44 (n.d.)							
<p>Levine 2003 (AHRQ) [53]</p>	<p>Cel: Ocena ilości i jakości opublikowanych danych w zakresie diagnozy i leczenia pacjentów z ChP, w tym terapii pacjentów leczonych lewodopa, doświadczających fluktuacji ruchowych lub dyskinez</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p>	<p>Kryteria włączenia do części przeglądu dotyczącego farmakoterapii</p> <p>Populacja: ChP</p> <p>Interwencje: lewodopa/karbidopa, lewodopa/benserazyd, amantadyna, agoniści dopaminy (w tym apomorfina), inhibitory MAO-B, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, selegilina, wit. E, wit. C</p> <p>Punkty końcowe: ≥ 1 wynik dotyczący skuteczności lub bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: leczenie i obserwacja ≥ 24 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT porównujące APO-CSI z lizurydem w ciągłym wlewie podskórnym (Stocchi 1993)</p> <p>Wyniki (metaanaliza): Brak wyników dla APO-CSI (metaanalizę wykonano łącznie dla wszystkich agonistów dopaminy)</p> <p>Wnioski: Brak wniosków odnoszących się do APO-CSI.</p>						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski †
	<p>Przeszukane źródła: Medline, Current Contents, Cochrane Library, listy referencyjne, przeglądy, strony internetowe</p> <p>Zakres czasowy: 1999-2000</p>	<p>Kryteria wykluczenia: przeglądy, metaanalizy, listy, opisy przypadków, edytoriale, komentarze, abstrakty i raporty niepublikowane, badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, na zwierzętach, <i>in vitro</i>, język inny niż ang., publikacja >1990 r., <10 pacjentów, badania <i>cross-over</i>, brak możliwości wyodrębnienia wyników chorych z ChP, badania nie dotyczące leczenia ChP</p>	

† Wyniki i wnioski dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania APO-CSI w analizowanej populacji pacjentów

‡ Przegląd pierwotnie opublikowany w 2002 roku [46], następnie publikowano wyniki aktualizacji – w 2005 [47], 2011 [48] i 2013 [49] roku

Porównanie zakresu wyników wyszukiwania do analizy własnej z opublikowanymi przeglądami systematycznymi potwierdziło kompletność przeprowadzonego wyszukiwania własnego – nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy własnej innych, niż włączone do przeglądu systematycznego lub poszerzonej analizy bezpieczeństwa. W analizie własnej uwzględniono ponadto wyniki 4 badań opublikowanych w latach 2011-2014, których nie uwzględniono w żadnych z dotychczas opublikowanych badań wtórnych (*Martinez Martin 2011, Sixel-Döring 2011, Drapier 2012, Rambour 2014*). Z kolei w analiza własna nie objęła 10 badań, w których APO-CSI porównano z leczeniem niefinansowanym w Polsce ze środków publicznych (*Stocchi 1993*) albo zastosowano u <20 pacjentów (*Colzi 1998, Ellis 1997, Gancher 1995, Kaňovsky 2002, Katzenschlager 2005, Poewe 1993, Stibe 1988, Wenning 1999*) lub nie opublikowano w postaci pełnego artykułu w czasopiśmie naukowym (*Van Laar 2010*); w opublikowanych pracach nie uwzględniono również dodatkowej publikacji zawierającej wyniki badania *De Gaspari 2006 (Antonini 2007)*, ale praca ta nie zawierała innych danych niż pierwsza publikacja z tego badania.

Można zatem stwierdzić, że wnioski z przeprowadzonego przeglądu systematycznych badań wtórnych stanowią istotne uzupełnienie i dają możliwość wiarygodnej walidacji zewnętrznej wniosków z analizy własnej. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że kryteria włączenia do analizy własnej sformułowano ściśle w odpowiedzi na przedmiotowy problem decyzyjny (wniosek o refundację w Polsce), stąd zakres analizowanego pytania klinicznego jest węższy w porównaniu w zakresie większości opublikowanych przeglądów zagranicznych, a dobór badań odpowiada warunkom polskim (populacja zgodna z rejestracją wnioskowanego produktu leczniczego, komparator główny odpowiadający aktualnej praktyce klinicznej, komparator dodatkowy – inna terapia refundowana w Polsce) i zapewnia dużą precyzję oszacowań (największe próby pacjentów w analizie skuteczności praktycznej).

Zestawienie badań włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych oraz badań włączonych do analizy własnej, z komentarzem dotyczącym przyczyn ewentualnych rozbieżności w zakresie uwzględnionych dowodów naukowych i listą referencji, zamieszczono w Załączniku 17.8.

11. OGRANICZENIA

Ograniczenia niniejszej analizy klinicznej wynikają głównie z ograniczeń dostępnych danych.

Nie zidentyfikowano żadnego badania z randomizacją, porównującego APO-CSI z aktualną praktyką kliniczną (komparator główny – optymalna terapia doustna), ani inną interwencją refundowaną w Polsce w analizowanym wskazaniu. Najwyższy zidentyfikowany poziom dowodów naukowych reprezentowały obserwacyjne badania z grupami kontrolnymi, w których alokacja pacjentów do grup odbywała się na podstawie preferencji pacjentów, warunków systemowych (wybór związany z warunkami refundacji) lub miejsca na liście oczekujących na leczenie. Wybór pomiędzy porównywanymi terapiami nie był dokonywany w oparciu o kryteria kliniczne (wyjściowo wszyscy pacjenci spełniali kryteria kwalifikacji do każdej z porównywanych terapii), więc brak randomizacji teoretycznie nie powinien powodować w takim przypadku istotnej nierównowagi klinicznej pomiędzy grupami, jednak w praktyce nie można wykluczyć związku między preferencjami pacjenta a takimi czynnikami jak wiek, płeć i ogólna sprawność fizyczna lub umysłowa. Zastosowana w jednym z badań metoda alokacji pacjentów do grup interwencyjnych na podstawie warunków refundacji w danym kraju/regionie (badanie wieloośrodkowe) może z kolei być związana z zakłócającym wpływem ogólnych różnic w jakości opieki zdrowotnej pomiędzy ośrodkami.

Opisane wyżej ograniczenia związane z zastosowanymi schematami badawczymi powodują, że wyjściowe różnice pomiędzy pacjentami leczonymi APO-CSI a chorymi w grupach kontrolnych, wpływają negatywnie na możliwość wiarygodnego porównania końcowych wyników leczenia pomiędzy poszczególnymi interwencjami. Wydaje się jednak, że metodą umożliwiającą częściową korektę ewentualnych różnic wartości poziomu wyjściowego jest porównywanie pomiędzy grupami zmian, które zaszły w czasie (tj. wielkości zwiększenia lub zmniejszenia ocenianych wartości). We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, przeprowadzono ocenę zmian pomiędzy wartościami końcowymi a wyjściowymi, z wyjątkiem badania *Elia 2012*, w którym analizowano wyłącznie wyniki typu *posttest*. Zatem analizy dokonane w niniejszym przeglądzie systematycznym na podstawie wyników badań *Di Rosa 2003*, *EUROPAR 2011*, *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* dają względnie miarodajne oszacowania różnic wyników leczenia, natomiast metodyka badania *Elia 2012* nie umożliwia stwierdzenia, czy obserwowane różnice są wynikiem odmiennych terapii, czy skutkiem wpływu wyjściowych rozbieżności klinicznych i demograficznych pomiędzy grupami i nie należy ich interpretować jako wiarygodny dowód rzeczywistych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Kolejnym ograniczeniem dostępnych danych są niewielkie liczebności badanych prób (30 i 34 w badaniach APO-CSI vs OTD; 18-25 w badaniach APO-CSI vs DBS), czego należało oczekiwać, biorąc pod uwagę rzadkość analizowanego stanu klinicznego (wskazanie „sieroce”). W związku z brakiem formalnych hipotez i pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach nie kalkulowano ponadto minimalnej wielkości prób zapewniających moc statystyczną wystarczającą do wiarygodnego wnioskowania o braku różnic pomiędzy grupami. W przypadku większości punktów końcowych nie było możliwe również zwiększenie mocy statystycznej poprzez uśrednienie wyników

badani w metaanalizach, przede wszystkim ze względu na odmienne metody pomiaru (zastosowanie innych skal) oraz niepełne raportowanie.

Jako ograniczenie dostępnych danych, w zakresie porównania APO-CSI do OTD, można również wskazać małą precyzję opisu postępowania konwencjonalnego. W publikacjach nie opisywano precyzyjnie stosowanych substancji czynnych (poza informacją, że stosowano lewodopę i inne leki przeciwparkinsonowe) ani odsetków pacjentów, u których stosowano poszczególne leki; nie podawano również średnich dawek poszczególnych leków. Dawkę stosowanych leków przeciwparkinsonowych opisywano łącznie, jako równoważnik dawki lewodopy bądź podawano jedynie stosowane średnie dawki lewodopy. Opisane ograniczenie może utrudniać porównanie leczenia konwencjonalnego stosowanego w badaniach do aktualnej praktyki w Polsce. Należy jednak mieć na uwadze, że postępowanie polegające na optymalizacji leczenia konwencjonalnego jest wysoce zindywidualizowane. Ponadto badania włączone do porównania APO-CSI vs OTD opisują wyniki leczenia chorych w krajach europejskich, zgodnego z rzeczywistą lokalną praktyką w poszczególnych ośrodkach. Można zatem oczekiwać, że leczenie konwencjonalne, jakiego byli poddawani chorzy opisywani w badaniach było zgodne z europejskimi standardami i nie odbiegało w istotny sposób od postępowania w polskich ośrodkach.

W żadnym z badań (poza najmniej wiarygodnym badaniem *Elia 2012*) nie dokonywano statystycznych porównań wyników leczenia pomiędzy terapiami. Statystycznie testowano jedynie zmiany w czasie, względem wartości wyjściowych, odrębnie w każdej z grup i na tej podstawie wyprowadzano jakościowe wnioski o różnicach pomiędzy APO-CSI a interwencją kontrolną. W związku z tym parametry różnic międzygrupowych (MD – *mean difference*), z 95% CI, oszacowano w niniejszym przeglądzie systematycznym, na podstawie dostępnych w publikacjach średnich i SD dla grup. Z powodu ograniczeń opublikowanych danych (w większości przypadków w publikacjach nie podawano wartości błędu ani odchylenia standardowego średnich zmian w czasie ani współczynników korelacji pomiędzy wynikiem końcowym a początkowym) konieczne było przyjęcie założenia dotyczącego współczynnika wspomnianej korelacji.

Jeden z ocenianych punktów końcowych - zmiany dawkowania leków przeciwparkinsonowych - (poza apomorfina) stanowi zarazem element interwencji zależny od decyzji lekarza. Opisana zależność stanowi pewne utrudnienie w interpretacji wyników badań, ponieważ nie jest możliwe zapewnienie identycznego traktowania porównywanych grup pacjentów w tym zakresie (tj. identycznego dawkowania leków przeciwparkinsonowych w grupach APO-CSI i OTD lub DBS), tj. porównywane grupy nie różnią się wyłącznie stosowaniem/niestosowaniem apomorfiny albo DBS. Z drugiej jednak strony długotrwałe utrzymywanie stałych dawek leków, niezależnie od stanu pacjenta, byłoby niezgodne z praktyką kliniczną, a w przypadku stosowania apomorfiny zmiana dawek pozostałych leków jest postępowaniem zgodnym z zasadami stosowania określonymi w ChPL.

Powyższa analiza wskazuje, że wyniki i wnioski z porównania APO-CSI vs OTD stanowią, pomimo istotnych ograniczeń w postaci braku randomizacji, wiarygodną podstawę oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji. Wyniki porównania z inną refundowaną interwencją (DBS) oparte są na danych gorszej jakości, z powodu ograniczeń metodyki badań (*Elia 2012*) oraz stwierdzonej wrażliwości parametru MD (95% CI) na założenia dotyczące współczynnika korelacji.

Rozpatrując zakres przeprowadzonej analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego należy podkreślić, że – jak opisano w analizie problemu decyzyjnego (APD), na podstawie opinii ekspertów klinicznych – w Polsce apomorfina zastąpi dotychczasową praktykę kontynuacji leczenia doustnego, nieskutecznego już w rozpatrywanej grupie chorych, pomimo wcześniejszej optymalizacji. Jednocześnie z opinii ekspertów klinicznych wynika, że leczenie APO-CSI nie będzie zastępowało (tj. zmniejszało dotychczasowej częstości stosowania) procedury DBS. Z tego względu dla wniosków w zakresie efektywności klinicznej kluczowe są wyniki porównania APO-CSI względem OTD, uzupełnione wnioskami z poszerzonych analiz skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa. W publikacji nie zawarto danych pozwalających stwierdzić, jaka proporcja pacjentów w badanych próbach nie spełniała kryteriów kwalifikacji do DBS; pacjenci tacy nie byli jednak ze wspomnianych badań wykluczani i na podstawie badań obserwacyjnych, w których podano udział procentowy omawianej grupy chorych (*Garcia-Ruiz 2008* – 52%, *Rambour 2014* – 51%) można szacować, że stanowili oni około połowę obserwowanych chorych. Natomiast wszystkie odnalezione badania porównujące APO-CSI do innej refundowanej w Polsce terapii (DBS) zostały przeprowadzone w subpopulacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do DBS, czyli w populacji, w której oceniana interwencja zasadniczo w Polsce nie będzie stosowana (z wyjątkiem wąskiej grupy chorych kwalifikujących się do obu terapii i preferujących APO-CSI, np. ze względu na obawy związane z poddaniem się operacji neurochirurgicznej).

Porównanie APO-CSI vs DBS w niniejszej analizie klinicznej należy zatem traktować jako dane jedynie uzupełniające zakres wiedzy o wnioskowanej technologii medycznej. Kluczowe wnioski z analizy klinicznej pochodzą z porównania APO-CSI vs OTD i jako takie powinny stanowić podstawę analizy ekonomicznej.

Dodatkowe ograniczenie porównania z DBS stanowi zależność wyników leczenia operacyjnego od doświadczenia specjalisty wykonującego zabieg wszczepienia stymulatora i prowadzącego dalszą terapię. Niewielkie doświadczenie neurochirurga/zespołu, jak i niska liczba pacjentów leczonych omawianą metodą w ośrodku uczestniczącym w badaniu może być czynnikiem powodującym ewentualne niedoszacowanie wyników tej procedury. Publikacje nie zawierały jednak informacji umożliwiających ocenę wpływu tego czynnika zakłócającego na opisywane wyniki.

12. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Cel i metodyka

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego badań pierwotnych, porównujących APO-CSI względem refundowanych technologii alternatywnych:

- komparatora głównego, stanowiącego aktualną praktykę kliniczną, która zostanie częściowo zastąpiona leczeniem APO-CSI - optymalnej terapii doustnej (OTD),
- innych terapii finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Dla każdego porównania przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych, reprezentujących najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych. Ponadto analizę poszerzono o dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI (z uwzględnieniem badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, do których włączono ≥ 20 pacjentów leczonych APO-CSI) oraz przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Apomorfina w ciągłym wlewie s.c. *versus* optymalne leczenie doustne

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania z grupą kontrolną, porównujące apomorfine w ciągłym wlewie s.c. do kontynuacji optymalnej terapii doustnej (OTD): prospektywne, obserwacyjne badanie bez randomizacji, z zaślepioną oceną wyników *Di Rosa 2003* oraz wieloośrodkowe, pragmatyczne badanie obserwacyjne bez randomizacji *EUROPAR 2011*.

W badaniach *Di Rosa 2003* i *EUROPAR 2011* wzięło udział łącznie 64 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona (ChP), u których pomimo stosowanej farmakoterapii występowały ciężkie fluktuacje ruchowe, po 29 i 35 pacjentów leczonych, odpowiednio, APO-CSI i OTD. W badaniu *Di Rosa 2003* wyniki opisano po ukończeniu roku i 2 lat leczenia, a w badaniu *EUROPAR 2011* – po średnio 12,5 miesiącach leczenia. W obu badaniach ocenianą interwencją było leczenie apomorfina w ciągłych wlewach podskórnych, w indywidualnie zoptymalizowanej dawce; dotychczas otrzymywane leczenie konwencjonalne mogło być kontynuowane, w dostosowanych dawkach. W grupach kontrolnych wyłącznie kontynuowano leczenie konwencjonalne, bazujące na lewodopie. W badaniach włączonych do porównania oceniano wpływ apomorfiny na poprawę w zakresie funkcji i powikłań ruchowych (w tym kontroli stanów *off*), objawy pozaruchowe, funkcjonowanie poznawcze i objawy psychiatryczne oraz zużycie leków. Wymienione wyniki oceniano jednak innymi metodami (inne skale oceny). W każdym z badań w ocenie wyników stosowano walidowane skale i inne metody oceny zalecane do stosowania w populacji pacjentów

z ChP przez *International Parkinson and Movement Disorder Society*. Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych nie przeprowadzono ilościowych metaanaliz wyników.

Na podstawie wyników badania *Di Rosa 2003* wykazano, że APO-CSI wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OTD pod względem skracania czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania (ocena wg dzienniczek pacjenta), po roku [**MD=3,5 godz. (95% CI: -4,4; -2,6)**] i 2 latach leczenia [**3,20 godz. (95% CI: -4,4; -2,2)**]. W grupie APO-CSI czas trwania stanów *off* uległ skróceniu o średnio 60% względem wartości wyjściowej ($p < 0,01$); w tym czasie w grupie kontrolnej nastąpiło nieistotne wydłużenie czasu trwania stanów *off*. W badaniu *EUROPAR 2011* (okres obserwacji: średnio 1 rok) odnotowano istotną statystycznie poprawę sprawności ruchowej w skali UPDRS-III w grupie APO-CSI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD; różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI [**MD=-20,88 (95% CI: -27,7; -14,0)**]. W tym samym badaniu w grupie APO-CSI obserwowano istotne statystycznie ograniczenie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, przy braku istotnych zmian w grupie OTD; różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI [**MD=-5,54 (95% CI: -8,6; -2,5)**]. W badaniu *Di Rosa 2003* w grupie APO-CSI wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia dyskinez w skali AIMS, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Różnice zmian po roku [**MD=-3,80 (95% CI: -4,4; -3,2)**] i po dwóch latach leczenia [**MD=-3,90 (95% CI: (-4,6; -3,2)**] są istotne statystycznie, na korzyść APO-CSI.

W badaniu *EUROPAR 2011* (okres obserwacji: średnio 1 rok) u leczonych APO-CSI odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych choroby Parkinsona w skali NMSS (wynik ogólny), przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Istotna statystycznie poprawa w grupie APO-CSI wystąpiła w 9 na 10 podskal AIMS. Oszacowane różnice średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD potwierdziły statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD w ogólnym zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych [**MD=-53,35 (95% CI: -74,0; -32,7)**], oraz w większości domen tej skali: snu, nastroju, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz „innych” (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości). Autorzy badania stwierdzili istotną statystycznie poprawę w grupie APO-CSI w ocenie 23 na 30 objawów, nie odnotowano natomiast istotnego pogorszenia żadnego z objawów.

W średnio rocznym okresie obserwacji w badaniu *EUROPAR 2011* jakość życia pacjentów, oceniona w skali PDQ-8, uległa istotnej poprawie w grupie APO-CSI, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano istotne statystycznie pogorszenie. Oszacowana różnica średnich zmian w grupie APO-CSI vs OTD potwierdziła statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD pod względem zmiany jakości życia leczonych pacjentów [**MD=-32,36 (95% CI: -44,4; -20,3)**].

W każdym z badań wdrożenie leczenia APO-CSI wiązało się z istotnym zmniejszeniem dawek leków przeciwparkinsonowych, przy jednoczesnym istotnym wzroście dawek w grupach kontrolnych. Obliczone średnie różnice zmian potwierdzają statystycznie istotną przewagę APO-CSI nad OTD pod względem ograniczenia stosowania leków. Jednocześnie wyniki dla pozostałych punktów końcowych pokazują, że istotne zmniejszenie dawek leków w grupach APO-CSI nie wpłynęło negatywnie na kontrolę objawów ChP.

W badaniu *Di Rosa 2003* stosowanie APO-CSI związane było z istotnym statystycznie ograniczeniem objawów depresji w skali BDI, przy braku istotnych zmian w grupie OTD. Różnica pomiędzy grupami, po roku [MD=-12,00 (95% CI: -14,8; -9,2)] i po dwóch latach leczenia [MD=-13,00 (95% CI: (-15,9; -10,1)], jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI. W badaniu *Di Rosa 2003* w żadnej z porównywanych grup pacjentów nie odnotowano istotnych zmian nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE) ani objawów neuropsychiatrycznych (BPRS).

Stosowanie APO-CSI związane jest z ryzykiem wystąpienia miejscowych zdarzeń niepożądanych – guzków podskórnych (42 i 100% leczonych APO-CSI w badaniu *Di Rosa 2003*, odpowiednio w rocznym i 2-letnim okresie obserwacji) [NNH=3 (2;6), NNH=1 (1;2) po 1. i 2. latach leczenia]. Powikłanie to w większości przypadków było opanowywane i nie powodowało przerwania leczenia, z wyjątkiem 1 przypadku, w którym doszło do zakażenia guzka (różnica APO-CSI vs OTD nieistotna statystycznie). W okresie obserwacji 1 i 2 lat nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zgonu, zapalenia płuc ani mdłości w grupie APO-CSI względem grupy kontrolnej.

Apomorfina w ciągłym wlewie s.c. versus inna refundowana interwencja

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania porównujące APO-CSI z inną refundowaną interwencją: 2 prospektywne badania bez randomizacji (*Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*) oraz porównanie serii przypadków typu *posttest* (*Elia 2012*).

W każdym z badań APO-CSI porównano z głęboką stymulacją mózgu (DBS) – stymulacją jądra niskowzgórzowego (STN-DBS), w populacji pacjentów z zaawansowaną ChP, u których fluktuacje ruchowe występowały pomimo stosowanej farmakoterapii; ponadto w każdym z badań pacjenci musieli spełniać kryteria kwalifikacji do DBS, w tym kryterium wieku (<70 lub 75 lat), braku otępienia i istotnych zaburzeń psychiatrycznych. W wymienionych badaniach oceniono łącznie 61 chorych poddanych leczeniu APO-CSI lub DBS, po odpowiednio 30 i 31 chorych w porównywanych grupach. W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* ocenę wyników, w postaci zmian względem wartości wyjściowych, przeprowadzono, odpowiednio, po 6 miesiącach i roku oraz po roku i 5 latach leczenia. W badaniu *Elia 2012* przeprowadzono wyłącznie ocenę wyników „końcowych”, u pacjentów leczonych od około 4,5 roku APO-CSI lub poddawanych DBS od około 2 lat; w badaniu tym nie uwzględniano chorych leczonych krócej niż rok. W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* oceniano wpływ leczenia APO-CSI i DBS na zmiany w zakresie funkcji i powikłań ruchowych, zaburzenia psychiatryczne i poznawcze oraz zużycie leków przeciwparkinsonowych. W badaniu *Elia 2012* analizowano wyniki „końcowe” w zakresie powikłań i funkcji ruchowych i dawki leków przeciwparkinsonowych. W każdym z badań opisano zdarzenia niepożądane (w badaniu *Alegret 2004* – wybiórczo, wyłącznie neuropsychiatryczne). Przeprowadzona analiza heterogeniczności wykazała zasadność wykonania metaanaliz wyników badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* we wspólnym (rocznym) okresie obserwacji oraz wyników wszystkich badań w analizie bezpieczeństwa. Rzeczywista możliwość syntezy ilościowej była jednak ograniczona do nielicznych punktów końcowych. Wiarygodność badania *Elia 2012* jest znacznie niższa od pozostałych badań – przede wszystkim ze względu na brak oceny wyjściowej (przed rozpoczęciem leczenia) i związany z tym brak możliwości kontroli wpływu wyjściowych różnic pomiędzy grupami na wyniki końcowe

(brak możliwości porównania zmian) oraz znaczące różnice w czasie leczenia porównywanych grup, w związku z czym wyniki tego badania zostaną poniżej podsumowane odrębnie.

W badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* czas trwania stanów *off* został istotnie statystycznie skrócony, w rocznej i 5-letniej obserwacji, względem wartości wyjściowych, w obu grupach interwencyjnych. W badaniu *De Gaspari 2006*, po roku leczenia zmiana była nieznacznie (wynik na granicy istotności statystycznej) większa u leczonych DBS ale po 5 latach różnica pomiędzy terapiami nie była istotna statystycznie; ponadto całkowite zniesienie stanów *off* obserwowano częściej u leczonych DBS, ale różnica nie była statystycznie istotna. W badaniu *Alegret 2004* w rocznym okresie obserwacji obie terapie związane były z wydłużeniem czasu trwania stanów *on* (o 63% w grupie APO-CSI i o 43% w grupie DBS); nie podano informacji o istotności statystycznej różnic. Ponadto w każdej z grup obserwowano zbliżoną, ponad 50% poprawę pod względem najgorszego wyniku UPDRS-III *off score* (ocena przed przyjęciem porannej dawki leków). W badaniu *De Gaspari 2006* po roku odnotowano większą poprawę wyniku UPDRS-III *off score* w grupie DBS, należy mieć jednak na uwadze, że pomiarów w grupie DBS dokonywano przy włączonym stymulatorze, a w grupie APO-CSI – przed rozpoczęciem dziennej infuzji apomorfiny, zatem grupy nie były traktowane jednakowo. Wyniki oceny dokonywanej po rozpoczęciu wlewów lub stymulacji (UPDRS-III *on score*) nie różniły się istotnie pomiędzy APO-CSI a DBS. W obu prospektywnych badaniach leczenie APO-CSI nie miało istotnego wpływu na nasilenie dyskinez (AIMS), a w grupach DBS notowano istotną poprawę; różnica zmian w badaniu *De Gaspari 2006* (okres obserwacji: 1 rok) była istotna statystycznie na korzyść DBS [**MD=8,6 (95% CI: 6,9; 10,3)**]. Ponadto zastosowanie DBS pozwalało na większą poprawę, niż APO-CSI, w zakresie czasu trwania dyskinez i niesprawności związanej z dyskinezami.

W badaniu *Alegret 2004*, w rocznej obserwacji, średnia dawka leków przeciwparkinsonowych została zredukowana o 70% w grupie APO-CSI i o 43% w grupie DBS (brak informacji o statystycznej istotności zmian). Średnio redukcja LDE w grupie leczonych APO-CSI była o **523 mg większa**, niż w grupie DBS. W badaniu *De Gaspari 2006* w każdym z analizowanych okresów obserwacji (1 rok i 5 lat) w obu grupach nastąpiło istotne statystycznie zmniejszenie dawki uprzednio stosowanych leków dopaminergicznych (LDE). W pierwszym roku obserwacji zmiana LDE była istotnie większa w grupie DBS [**MD=410 mg (95% CI: 32,6; 787,5)**], ale w okresie 5-letnim różnica pomiędzy grupami była mniejsza i statystycznie nieistotna.

W badaniu *De Gaspari 2006* leczenie APO-CSI nie powodowało zmian wyniku oceny objawów neuropsychiatrycznych w kwestionariuszu NPI, w pierwszym ani w piątym roku obserwacji. W tym samym czasie w grupie DBS obserwowano istotne statystycznie pogorszenie (w związku z pojawieniem się takich objawów, jak lęk, apatia, depresja i zachowania hipomaniakalne). Różnica zmian wyniku NPI w 1. roku obserwacji jest istotna statystycznie na korzyść APO-CSI [**MD=-10,74 (95%: -17,5; -4,0)**]. Ponadto w badaniu *De Gaspari 2006* u pacjentów leczonych APO-CSI odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HDRS-17, przy jednoczesnym pogorszeniu w grupie DBS; różnice zmian są istotne statystycznie na korzyść APO-CSI zarówno w rocznym [**MD=-4,71 (95% CI: -8,1; -1,4)**], jak i w pięcioletnim [**MD=-6,0 (95% CI: -9,6; -2,4)**] okresie obserwacji. W badaniu *Alegret 2004* w żadnej z grup nie odnotowano zmian w nasileniu depresji w skali BDI. W żadnym z badań nie obserwowano istotnych zmian oceny

funkcji poznawczych w skali MMSE, w żadnej z porównywanych grup interwencyjnych. Niemniej metaanaliza różnicy rocznych zmian wykazała niewielką ale istotną statystycznie różnicę na korzyść DBS [**MD=-1,42 (95% CI: -2,46; -0,37)**]. Obserwowane zmiany były jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie (pozostały powyżej progu 24 punktów). Można zatem wnioskować, że opisana różnica pomiędzy APO-CSI a DBS nie jest istotna klinicznie. Nie była to również zmiana trwała – różnica zmian pomiędzy terapiami w obserwacji 5-letniej w badaniu *De Gaspari 2006* jest równa zero [**MD=0,0 (-1,1; 1,1)**]. W badaniu *Alegret 2004* w 6-miesięcznej obserwacji stwierdzono istotne pogorszenie wyników Testu Fluencji Słownej, wskazujące na pogorszenie funkcji płata czołowego, przy braku negatywnych zmian w grupie APO-CSI; porównanie zmian rocznych również jest niekorzystne dla DBS ale zmiany nie były już istotne statystycznie, podobnie jak różnica zmian pomiędzy grupami. Zmiany wyników Testu Interferencji Stroopa oraz TMT B względem wartości wyjściowych w żadnej z grup nie były statystycznie istotne ale obliczona średnia różnica zmian w teście TMT B wskazuje na istotną statystycznie różnicę [**MD=75,35 (95% CI: 2,7; 148,0)**], na korzyść APO-CSI w 6 mies. obserwacji. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w obserwacji rocznej. W badaniu *Alegret 2004* w grupie DBS obserwowano, w 6-miesięcznym i rocznym okresie obserwacji, istotne statystycznie pogorszenie wyniku Testu Nazywania Kolorów Stroopa, wskazujące na pogorszenie sprawności wzrokowo-ruchowej; różnica zmian pomiędzy grupami nie była jednak statystycznie istotna, podobnie jak różnica zmian wyniku testu TMT A. Analiza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami APO-CSI a DBS w zmianach wyników testów oceniających procesy pamięciowe i sprawność wzrokowo-przestrzenną.

Zgodnie z wynikami badania *Elia 2012* pacjenci leczeni przez średnio (SD) przez 52,2 (20,5) APO-CSI w momencie obserwacji (*posttest*) różnili się istotnie (na niekorzyść) od pacjentów leczonych przez średnio 21,9 (5,9) miesięcy metodą DBS pod względem: dziennej liczby stanów *off*, stanów *on* i *on* bez dyskinez (nie oceniono czasu ich trwania), wynikami oceny sprawności ruchowej w skali UPDRS-III i *Hand tapping score* oraz wynikami oceny dyskinez w skali AIMS po podaniu dawki lewodopy. Należy mieć na uwadze, że w tym badaniu pacjenci w grupie byli również istotnie statystycznie starsi w czasie rozpoznania choroby i w momencie oceny, uzyskiwali wyższą ocenę sprawności ruchowej w skali UPDRS-III; grupy nie były również zrównoważone pod względem płci. Metodyka tego badania nie umożliwia zatem stwierdzenia, czy obserwowane różnice są wynikiem odmiennych terapii, a nie skutkiem wpływu wyjściowych różnic klinicznych i demograficznych pomiędzy grupami (brak możliwości porównania wartości wyjściowych i zmian w czasie).

Porównywane interwencje charakteryzowały się odmiennym profilem zgłaszanych w badaniach zdarzeń niepożądanych. W grupach APO-CSI odnotowywano głównie miejscowe zdarzenia niepożądane (guzki podskórne, zapalenie tkanki podskórnej) [**OR=11,71 (1,34; 102,02)**; metaanaliza 2 badań, wynik istotny statystycznie]. Ponadto u leczonych APO-CSI (różnice względem DBS nieistotne statystycznie) częściej raportowano zgony, omamy wzrokowe, senność, obrzęk kończyny dolnej i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U pacjentów poddawanych DBS wystąpiły (różnice względem APO-CSI nieistotne statystycznie) zakażenie

i pęknięcie elektrody, wymagające reoperacji, przejściowe niedociśnienie w okresie pooperacyjnym oraz zachowania hipomaniakalne, apatia, lęk i depresja.

Przegląd badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Odnaleziono 1 badanie, do którego włączano wyłącznie chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS: *Drapier 2012* – badanie bez grupy kontrolnej, typu *pretest/posttest*. Do badania włączono 23 chorych z rozpoznaniem ChP i ciężkimi fluktuacjami ruchowymi opornymi na optymalne leczenie doustne oraz przeciwwskazaniami do zastosowania DBS (otępienie, deficyt w zakresie funkcji wykonawczych lub osiowe objawy ruchowe oporne na leczenie lewodopą). Wszystkich pacjentów poddano rocznemu leczeniu APO-CSI, a dotychczas stosowana OTD była kontynuowana w zmniejszonych dawkach.

Po roku leczenia APO-CSI u pacjentów w badaniu *Drapier 2012* nastąpiło istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* (o 36%), czasu trwania stanów pośrednich oraz łącznego czasu trwania stanów *off* i pośrednich. Istotnemu wydłużeniu uległ natomiast czas trwania stanów *on* (o 48%). Opisana poprawa jest istotna klinicznie, o czym świadczy wynik samooceny poprawy stanu zdrowia w skali VAS-I: w ocenie chorych roczne leczenie APO-CSI spowodowało poprawę ich stanu zdrowia o średnio 53% (względem stanu wyjściowego).

Ocena neuropsychologiczna nie wykazała pogorszenia ani innych istotnych zmian stanu umysłowego/procesów poznawczych w wyniku rocznego leczenia APO-CSI. Odnotowano natomiast istotną poprawę wyniku testu TMT A, co świadczy o poprawie sprawności wzrokowo-ruchowej.

Ponadto leczenie APO-CSI związane było z istotną statystycznie redukcją dziennej dawki innych leków dopaminergicznych (LDE).

U wszystkich chorych leczonych APO-CSI odnotowano występowanie guzków podskórnych w miejscu wlewu, nie powodujących przerwania leczenia. Nie odnotowano żadnego przypadku martwicy skóry, omamów lub leczenia klozapiną ani sedacji. Znane działania niepożądane apomorfiny, takie jak mdłości i niedociśnienie ortostatyczne, były dobrze kontrolowane stosowaniem domperidonu.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 11 badań obserwacyjnych typu *pretest/posttest* (3 prospektywne, 8 retrospektywnych), w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów. Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 519 (od 21 do 82) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, leczonych APO-CSI z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Leczenie APO-CSI i obserwację pacjentów prowadzono długookresowo, od średnio 1 roku do ponad 5 lat. Do analizy włączono wyniki w zakresie czasu trwania stanów *off* i *on*, oceny sprawności ruchowej w UPDRS-III i powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, nasilenia dyskinez oraz dawek leków przeciwparkinsonowych, w tym lewodopy. Przeprowadzono prostą metaanalizę procentowych zmian wyników względem wartości wyjściowych (średnia ważona liczebnością prób).

We wszystkich badaniach oceniających czas trwania *faz off*, długotrwałe leczenie APO-CSI związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania, o przeciętnie **68% (36-80%)** względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie. W badaniach, w których oceniono czas trwania *faz on*, średni łączny czas trwania stanów *on* uległ wydłużeniu o **49% (48-49%)** względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej), odnotowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy, w przypadku oceny przed podaniem leków (*off score*) o **17% (0-32%)**, a w odniesieniu do oceny po podaniu leków (*on score*) o **3% (od +19 do -18%)**, od wartości wyjściowych.

Przeciętny wynik w skali UPDRS-IV (ocena powikłań ruchowych), odnotowany po długotrwałym leczeniu APO-CSI był lepszy o **8% (6-10%)**, od wartości wyjściowych.

Nasilenie dyskinez zmniejszyło się w okresie leczenia APO-CSI o przeciętnie **29% (od +17 do -57%)** względem wartości wyjściowej.

Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE) uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu o przeciętnie **35% (27-43%)**. Dawka lewodopy została zredukowana o przeciętnie **35% (od +16% do -64%)**.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania obserwacyjne włączone do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej (11 badań, łącznie 546 chorych w populacji, w której opisano zdarzenia niepożądane). W niektórych badaniach częstość zdarzeń niepożądanych podano łącznie dla populacji pacjentów leczonych apomorfina (w ciągłym wlewie lub powtarzanych wstrzyknięciach). Z uwagi na istotne rozbieżności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w poszczególnych publikacjach, nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy. Ogółem zdarzenia niepożądane występowały często u chorych długotrwałe leczonych APO-CSI, jednak z badania, w których przedstawiono podział zdarzeń pod względem stopnia ciężkości wynika, że w większości przypadków były to zdarzenia łagodne (63%) i umiarkowane (30%). Najczęściej odnotowywano reakcje w miejscu podania, głównie guzki podskórne (15-100% chorych), które w większości przypadków nie powodowały przerwania leczenia. Częstość występowania guzków podskórnych powodujących problemy kliniczne lub praktyczne wahała się w zakresie 2-38% (częstość umiarkowanych lub ciężkich zdarzeń skórnych: 41%). Częstość zaburzeń neuropsychiatrycznych dla poszczególnych objawów w większości badań nie przekraczała 20% (w 1 badaniu opisano wyższą częstość omamów – 53%, w większości łagodnych). Opisywano występowanie omamów (0-53%), splątania (3-17%), złudzeń (4-14%), psychoz (20%), zaburzeń kontroli impulsów (6,2%; 4-8% - hiperseksualność), zaburzeń urojeniowych (3%), myśli samobójczych (1,2%) i koszmarów nocnych (4-17%). Wśród innych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w różnych fazach leczenia u co najmniej 10% pacjentów (w co najmniej 1 badaniu) wymieniono: senność/sedację, mdłości (głównie w początkowym okresie leczenia) i niedociśnienie, pogorszenie dyskinez i bolesne dystonie w porze nocnej. U >2% chorych odnotowano niedokrwistość hemolityczną (0-9%), niewydolność

serca (2 przypadki w 1 badaniu, które doprowadziły do przerwania leczenia), obrzęk kończyny dolnej, nadmierną potliwość i uderzenia gorąca, znaczny wzrost masy ciała, parcia nagłe, biegunkę i hipotonię w stanach *on*. We wszystkich analizowanych publikacjach opisano ogółem 29 zgonów, z których 1, o nieustalonej przyczynie, mógł mieć związek z leczeniem APO-CSI (chory cierpiał na psychozę urojeniową z zaburzeniami kontroli impulsów, o prawdopodobnym związku z leczeniem APO-CSI).

Apomorfina, ze względu na długotrwałe stosowanie (na terytorium Wielkiej Brytanii od 1993 roku), jest lekiem o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Wg informacji z aktualnego PSUR

Według charakterystyki produktu leczniczego APO-go PFS w ChPL po zastosowaniu apomorfiny s.c. bardzo często występują tylko reakcje w miejscu podania (takie jak guzki podskórne), a często: zaburzenia neuropsychiatryczne, niektóre zaburzenia układu nerwowego (senność, przemijająca sedacja, zawroty głowy), ziewanie, oraz – zwłaszcza na początku leczenia i na skutek pominięcia dawki domperidonu – nudności i wymioty. Zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w stosowaniu apomorfiny u pacjentów z chorobami nerek lub układu krążenia, osób ze skłonnościami do nudności i wymiotów, w podeszłym wieku i/lub osłabionych, z chorobami serca lub przyjmujących leki wazoaktywne, narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz ze współistniejącymi problemami neuropsychiatrycznymi. Zleceniodawca dostarczył na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa raport okresowy o bezpieczeństwie leku (PSUR)

Informacje urzędów monitorujących bezpieczeństwo leków dotyczyły ryzyka zaburzeń kontroli impulsów, zaburzeń myślenia i zachowania, potencjalnego ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz przeciwwskazań do stosowania z ondansetronem oraz zmian/rekomendacji zmian charakterystyk produktów leczniczych zawierających apomorfina, odpowiednio do stwierdzonych zagrożeń.

Przegląd badań wtórnych

Zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych (w tym 1 przegląd z metaanalizą) opublikowanych w latach 2000 – 2014, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem ciągłych wlewów) u pacjentów z rozpoznaniem ChP, w tym zaawansowanej ChP z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią. Pomimo znaczących różnic pomiędzy przeglądami w zakresie kryteriów włączenia badań, ilości i poziomu wiarygodności uwzględnionych dowodów naukowych oraz aktualności wyszukiwania wnioski poszczególnych autorów są w dużym stopniu zbieżne.

Poziom dowodów naukowych dostępnych dla APO-CSI oceniano jako ograniczony (metodyka badań z niskiego poziomu w hierarchii wiarygodności), jednocześnie podkreślano, że dostępne badania dostarczają informacji klinicznie istotnych, odnoszących się do długotrwałej terapii.

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność APO-CSI w kontroli fluktuacji ruchowych, w tym w skracaniu czasu trwania stanów *off*; wg wyników metaanalizy zastosowanie APO-CSI pozwala skrócić dzienny czas trwania stanów *off* w okresie czuwania średnio o 60% (33-80%) oraz poprawić sprawność ruchową w UPDRS-III o 44%. Wyniki dotyczące wpływu na dyskinezy są zróżnicowane – wyniki badań w tym zakresie oceniano jako niewystarczające do wyprowadzenia wniosków lub interpretowano na korzyść APO-CSI; wg wyników metaanalizy zastosowanie APO-CSI pozwala zmniejszyć nasilenie dyskinez średnio o 45% (14-65%) oraz skrócić dzienny czas w stanie *on* z dyskinezami średnio o 50% (12-85%).

Zastosowanie APO-CSI związane jest z możliwością znacznego ograniczenia stosowania lewodopy i innych leków doustnych; wg wyników metaanalizy zastosowanie APO-CSI pozwala zmniejszyć dzienną dawkę lewodopy średnio o 49% (+16 do -80%).

Ryzyko związane ze stosowaniem APO-CSI w leczeniu pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tego leczenia jest akceptowalne (pod warunkiem stosowania domperydony), niemniej terapia powinna być rozpoczynana w wyspecjalizowanym ośrodku, dysponującym możliwością monitorowania; działaniem niepożądanym wymagającym monitorowania jest niedokrwistość hemolityczna (wg wyników metaanalizy u ok. 2% pacjentów). Leczenie APO-CSI prawdopodobnie nie jest związane z pogorszeniem stanu poznawczego pacjentów, może również poprawiać nastrój i zmniejszać poziom lęku; istnieje natomiast pewne ryzyko zaburzeń neuropsychiatrycznych (splątanie, omamy, zaburzenia kontroli impulsów), co powinno być brane pod uwagę na etapie indywidualnej kwalifikacji do leczenia. Według wyników metaanalizy najczęściej ($\geq 5\%$) notowane zdarzenia niepożądane w leczeniu APO-CSI to: guzki podskórne (70%), sedacja/senność (23%), mdłości/wymioty (10%), zaburzenia snu (9%), omamy/złudzenia (8%), owrzodzenia w miejscu podania (8%), eozynofilia (7%), zaburzenia czynności nerek (6%), pozytywny test Coombsa (6%) i niedociśnienie ortostatyczne (5%); zwykle są to zdarzenia o łagodnym nasileniu.

Według autorów cytowanych prac dostępne dowody naukowe nie pozwalają na wskazanie jednej z zaawansowanych terapii ChP (tj. APO-CSI, DBS lub dojelitowych wlewów lewodopy) jako preferowanej względem pozostałych; w praktyce klinicznej wybór powinien być dokonywany na podstawie indywidualnej, kompleksowej analizy czynników wpływających na jakość życia pacjenta oraz przeciwwskazań do poszczególnych terapii, z uwzględnieniem preferencji pacjenta.

13. WNIOSKI

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na wysoką skuteczność APO-CSI w leczeniu pacjentów z zaawansowaną ChP i fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi konwencjonalną farmakoterapią. Odnotowane korzyści, ocenione względem optymalnej terapii doustnej (aktualna praktyka, interwencja refundowana) dotyczyły poprawy kontroli objawów ruchowych i pozaruchowych oraz poprawy jakości życia pacjentów, przy braku istotnego zwiększenia ryzyka pogorszenia sprawności umysłowej (otępienia), czy objawów neuropsychiatrycznych.

Szczególnie ważne jest wykazanie statystycznie i klinicznie istotnej poprawy kontroli stanów *off*, stanowiącej zasadniczy cel podejmowania leczenia apomorfiną w analizowanej grupie chorych. W badaniu porównawczym *Di Rosa 2003* czas trwania stanów *off* względem wartości wyjściowej uległ skróceniu o średnio 60% (w porównaniu z 3-8% pogorszeniem w grupie OTD; różnica istotna statystycznie), a wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej pokazały, że w dużej populacji pacjentów leczonych długotrwale APO-CSI wielkość procentowej poprawy nawet przekracza tę wartość; średnia ważona zmiana: 68% (zakres: 36-80%). Porównywalne oszacowanie efektu APO-CSI uzyskano również w opublikowanej metaanalizie opartej na przeglądzie systematycznym *Deleu 2004*: 60% (33-80%). Kliniczną istotność uzyskanych wyników potwierdza wykazany, pozytywny wpływ leczenia APO-CSI na jakość życia pacjentów oraz zmniejszenie nasilenia objawów depresji.

Skuteczność APO-CSI potwierdzono również w badaniu przeprowadzonym w próbie chorych nie spełniających kwalifikacji do DBS. Odnotowano istotne skrócenie czasu trwania stanów *off* i wydłużenie czasu trwania stanów *on*. Istotność kliniczną opisaną poprawę potwierdza wynik samooceny chorych w skali VAS-I: w ocenie pacjentów leczenie apomorfiną poprawiło ich stan zdrowia o ponad 50%. Należy przy tym podkreślić, że chorzy nie spełniający kryteriów kwalifikacji do DBS nie byli wykluczani z innych badań uwzględnionych w analizie (porównujących APO-CSI z OTD oraz jednoramiennych). Na podstawie proporcji opisanych w publikacjach z 2 największych badań obserwacyjnych można szacować, że chorzy niekwalifikujący się do DBS mogli stanowić ok. 50% pacjentów leczonych apomorfiną w odnalezionych badaniach.

U osób leczonych APO-CSI możliwe było również istotne ograniczenie stosowania lewodopy i innych leków przeciwparkinsonowych, a zatem zmniejszeniu powinny ulec koszty i działania niepożądane leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

Wyniki porównania z DBS (komparator dodatkowy – „inna terapia refundowana”), uzyskane na podstawie prospektywnych badań przeprowadzonych w subpopulacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do DBS, pokazały, że w przypadku niektórych parametrów w tej populacji obie terapie są skuteczne w redukcji czasów stanów *off*, wydłużeniu stanów *on* i poprawie sprawności ruchowej ocenianej w skali UPDRS-III (tj. poprawiają wyniki względem wartości wyjściowych, przed rozpoczęciem ocenianego leczenia). U leczonych DBS odnotowano istotnie większą poprawę w zakresie kontroli dyskinez i większą redukcję dawki leków przeciwparkinsonowych, przy

jednoczesnym zwiększeniu ryzyka objawów neuropsychiatrycznych i większym nasileniu objawów depresji, w porównaniu z leczonymi APO-CSI. Należy jednak podkreślić, że w Polsce leczenie APO-CSI będzie stosowane przede wszystkim w grupie chorych nie spełniających kwalifikacji do DBS (APO-CSI nie będzie zastępować DBS) – co wynika między innymi z najnowszych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych¹³.

Apomorfina w podaniu podskórnym jest lekiem stosowanym na świecie od ponad 20 lat, stąd profil bezpieczeństwa tej terapii jest dobrze poznany, pomimo wąskiej grupy pacjentów, w której jest stosowana. Podczas leczenia APO-CSI często występują zdarzenia niepożądane, ale w większości przypadków są to reakcje w miejscu podania, o łagodnym nasileniu. Oceniana terapia wiąże się również z pewnym ryzykiem zaburzeń neuropsychiatrycznych, co należy uwzględnić na etapie kwalifikacji do leczenia. Poszerzona analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona z uwzględnieniem dodatkowych badań obserwacyjnych (546 chorych leczonych od średnio roku do ponad 5 lat), komunikatów/ostrzeżeń urzędów monitorujących bezpieczeństwo leków oraz aktualnego PSUR potwierdziła aktualność profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego APO-go PFS zawartego w ChPL.

Warto podkreślić, że dowody naukowe przedstawione w niniejszej analizie stanowią w dużej części badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej populacji pacjentów krajów europejskich, należy więc spodziewać się, że przedstawiane wyniki leczenia właściwie odzwierciedlają efekty, jakich można oczekiwać po rozpoczęciu stosowania ocenianej terapii u polskich chorych.

Wnioski z analizy własnej są zgodne z wnioskami autorów innych, opublikowanych przeglądów systematycznych, którzy ponadto podkreślają, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają wskazywania żadnej z zaawansowanych terapii ChP (tj. APO-CSI, DBS lub dojelitowych wlewów lewodopy) jako preferowanej względem pozostałych – w praktyce klinicznej istotne jest przeprowadzenie indywidualnego wyboru metody leczenia, na podstawie kompleksowej analizy czynników wpływających na jakość życia chorego, z uwzględnieniem przeciwwskazań i preferencji pacjenta.

Reasumując, analiza kliniczna, obejmująca przegląd systematyczny badań pierwotnych, poszerzone analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa oraz przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych, wykazała, że leczenie apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów oraz uzyskanie wyższej jakości życia pacjentów niż aktualna praktyka, polegająca na kontynuacji leczenia obecnie refundowanymi lekami doustnymi, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów (wskazanie „rzadkie”), ponadto związane jest z istotnym obniżeniem dawek dotychczas stosowanych, refundowanych leków.

¹³ Przegląd wytycznych i rekomendacji klinicznych, wraz z dokładnymi referencjami, zawarto w Analizie problemu decyzyjnego

14. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym (APO-CSI) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. Analiza wykazała, że leczenie apomorfiną w ciągłym wlewie podskórnym, w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z rozpoznaniem zaawansowanej choroby Parkinsona, pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów oraz uzyskanie wyższej jakości życia pacjentów niż aktualna praktyka, polegająca na kontynuacji leczenia obecnie refundowanymi lekami doustnymi, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka.

Wybór komparatora

Wyboru komparatora głównego (optymalna terapia doustna - OTD) dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Analiza problemu decyzyjnego, przeprowadzona z uwzględnieniem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, publikacji opisujących polską praktykę kliniczną oraz opinii ekspertów klinicznych wykazała, że aktualną praktyką w polskich ośrodkach w docelowej populacji pacjentów jest w większości przypadków (z braku innych możliwości) kontynuacja niedostatecznie skutecznej konwencjonalnej farmakoterapii doustnej (opartej na preparatach lewodopy) oraz - u części pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do takiego postępowania - stosowana jest głęboka stymulacja mózgu (DBS). Po rozpoczęciu refundacji leczenia apomorfiną terapia APO-CSI zastąpi (częściowo, u chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji) wyłączone leczenie doustne (będzie ono kontynuowane w odpowiednio zmniejszonych dawkach).

Wybór OTD jako komparatora spełnia zarówno wymogi prawne [2] porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurą finansowaną w docelowej populacji pacjentów ze środków publicznych (OTD jest terapią opartą na preparatach lewodopy, prowadzoną przede wszystkim z udziałem leków umieszczonych w wykazie leków refundowanych, takich jak lewodopa/karbidopa, lewodopa/benserazyd, leków z grupy inhibitorów MAO-B, nieergolinowych i ergolinowych agonistów dopaminy, amantadyny i leków cholinolitycznych), jak i zalecenia zawarte w wytycznych AOTM [1] – OTD stanowi w Polsce tzw. „istniejącą praktykę”, zostanie w praktyce medycznej (w grupie docelowej) zastąpiona przez ocenianą technologię medyczną, jest też w grupie docelowej stosowana najczęściej.

Ponadto analiza problemu decyzyjnego wskazała, że oceniana interwencja stosowana jest w wąskiej grupie pacjentów (wskazanie „rzadkie”), co może być związane z ograniczoną liczbą badań naukowych wysokiej jakości, w tym badań z grupą kontrolną oraz z niską liczebnością pacjentów włączanych do badań. Uznano zatem za zasadne poszerzenie zakresu analizy klinicznej o dodatkowe dane, w tym porównanie z innym refundowanym komparatorem. W ramach tego porównania odnaleziono badania porównujące APO-CSI do pacjentów poddanych operacji wszczepienia stymulatora struktur głębokich mózgu (DBS), co pozwoliło na przedstawienie

w analizie danych naukowych z 3 dodatkowych badań z grupą kontrolną. Istotnym ograniczeniem tego porównania jest zawężenie populacji wspomnianych badań do grupy pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do DBS – jest to grupa chorych, w której wnioskowana interwencja zasadniczo nie będzie stosowana (wg polskich ekspertów klinicznych APO-CSI będzie stosowana przede wszystkim u pacjentów nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS). Przedstawione badania dostarczają jednak danych uzupełniających przedstawiany profil skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI; pokazują ponadto wyniki jakich można oczekiwać w wąskiej grupie chorych spełniających kryteria kwalifikacji do obu terapii, ale preferujących APO-CSI (np. ze względu na obawy związane z poddaniem się operacji neurochirurgicznej).

W związku z powyższym ocenę przeprowadzono względem refundowanych technologii alternatywnych: (1) komparatora głównego, stanowiącego aktualną praktykę kliniczną, która zostanie częściowo zastąpiona leczeniem APO-CSI - optymalnej terapii doustnej (OTD) oraz (2) względem innych terapii finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Porównaniem kluczowym dla wniosków z analizy jest porównanie względem OTD, natomiast wyniki porównania z DBS mają znaczenie dodatkowe, uzupełniające przedstawiany profil skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI.

Poza przeglądem własnym pozostały badania porównujące APO-CSI z interwencjami niestosowanymi w Polsce lub stosowanymi sporadycznie, ze względu na brak finansowania ze środków publicznych, w tym z dojelitowymi wlewami lewodopy (system Duodopa) i lizydem we wlewie podskórnym. Ewentualne dodatkowe wnioski płynące z tych (nielicznych) badań zostały jednak uwzględnione w analizie klinicznej, za pośrednictwem opublikowanych przeglądów systematycznych o szerszych kryteriach włączenia. Można zatem stwierdzić, że ryzyko utraty istotnych danych związanych z przeprowadzoną selekcją badań jest niskie, a badania włączone do analizy pozwalają na adekwatną ocenę korzyści zdrowotnych związanych z wprowadzeniem wnioskowanej technologii medycznej do polskiej praktyki klinicznej.

Wyszukiwanie

Systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono w elektronicznych bazach danych zalecanych przez AOTM. Przeszukiwano również listy referencyjne włączonych publikacji. Listy abstraktów uzyskano w wyniku zastosowania strategii wyszukiwania o wysokiej czułości i były one przeszukiwane niezależnie przez 2 analityków.

Porównanie zakresu wyników wyszukiwania własnego z opublikowanymi przeglądami systematycznymi potwierdziło kompletność przeprowadzonego wyszukiwania własnego. Stwierdzone rozbieżności zakresu uwzględnionych dowodów naukowych wynikały wyłącznie z różnic pod względem szczegółowych kryteriów włączenia oraz zakresu czasowego objętego wyszukiwaniem. W analizie własnej uwzględniono wyniki 4 nowych badań (opublikowanych w latach 2011-2014), których nie uwzględniono w żadnych z dotychczas opublikowanych badań wtórnych, z kolei analiza własna nie objęła 10 badań, w których APO-CSI porównano z leczeniem niefinansowanym w Polsce ze środków publicznych albo zastosowano u <20 pacjentów lub nie opublikowano w postaci pełnego artykułu w czasopiśmie naukowym.

Jedna praca wytypowana do etapu selekcji pełnych tekstów publikacji nie została poddana dalszej weryfikacji ze względu na niedostępność publikacji dla autorów niniejszego opracowania (brak możliwości zamówienia w polskich bibliotekach, zakupu oraz pozyskania przez Zleceniodawcę w bibliotekach zagranicznych) – patrz: Załącznik 17.4 *Publikacje wykluczone*, poz. 69. Wspomniana publikacja nie została jednak włączona również do przeglądów innych autorów, co wskazuje, że nie zawierała ona pierwotnych danych opisujących skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji.

Wiarygodność wewnętrzna

Wiarygodność wewnętrzna analizy jest ograniczona głównie metodyką dostępnych badań – badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności w zakresie porównań z poszukiwanymi komparatorami nie obejmowały żadnego badania z randomizacją. W kontekście rzadkości analizowanego wskazania (potwierdzonej statusem leków sierocych przyznanym preparatom apomorfiny przez EMA i FDA) należy jednak podkreślić, że do analizy włączono 5 badań z grupą kontrolną, w tym 3 badania prospektywne (*Di Rosa 2003*, *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*) o umiarkowanej do wysokiej ocenie wiarygodności w skali NOS (od 5 do 8 punktów na 9 możliwych).

Niższą ocenę (3/9) otrzymało retrospektywne badanie *EUROPAR 2011*, jednak na korzyść tego badania należy wskazać takie cechy jak uwzględnienie danych z wielu ośrodków i bardzo dobrą (lepszą niż w pracach prospektywnych) reprezentatywność próby dla rzeczywistej populacji pacjentów (badanie pragmatyczne - *real-life study*), włączanych do badania bez względu na wiek i choroby współistniejące.

Wszystkie opisane wyżej badania są, ze względu na brak randomizacji, obciążone ryzykiem braku zrównoważenia wyjściowych czynników zakłócających, jednak zminimalizowanie potencjalnego wpływu takiej nierównowagi na wyniki było częściowo możliwe dzięki porównywaniu pomiędzy grupami wielkości zmian, jakie zaszły w porównywanych grupach w okresie obserwacji względem wartości wyjściowych – a nie wartości końcowych, zależnych w dużym stopniu od poziomu wyjściowego. Wydaje się zatem, że pomimo braku randomizacji wyniki badań *Di Rosa 2003*, *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* i *EUROPAR 2011* stanowią wiarygodną podstawę porównywania ocenianej interwencji do technologii referencyjnych.

Najniższą ocenę wiarygodności (ocena wyłącznie jakościowa – w wytycznych AOTM brak zalecanych skal dla badań typu serii przypadków – *posttest*) otrzymało badanie *Elia 2012* (APO-CSI vs DBS), które ze względu na zastosowaną metodykę oceny punktów końcowych (brak możliwości porównywania zmian, dostępne wyłącznie wyniki typu *posttest*), istotne niezrównoważenie charakterystyki demograficznej i klinicznej porównywanych grup pacjentów oraz znaczne różnice czasu leczenia w porównywanych grupach APO-CSI i DBS, nie stanowi miarodajnej podstawy do porównywania wspomnianych metod leczenia. Zgodnie z przyjętymi zasadami przeglądu systematycznego wyniki badania *Elia 2012* nie zostały w analizie klinicznej pominięte, jednak rezultaty tej pracy należy interpretować z dużą ostrożnością, wyłącznie jako dane opisowe (tj. nie dające mocnych podstaw do wniosków analitycznych o charakterze porównawczym).

Zgodnie z przewidywaniami wynikającymi z rzadkości przedmiotowego stanu klinicznego (wskazanie „sieroce”) liczebność badań porównawczych była względnie niska (łącznie 125 pacjentów w przedstawionych badaniach porównawczych, 64 i 61 odpowiednio w porównaniach względem OTD i DBS). Weryfikacja precyzji oszacowań efektu APO-CSI (zmiany względem *baseline*) była jednak możliwa dzięki uwzględnieniu dodatkowych badań (nie spełniających niektórych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego) w ramach poszerzonej analizy skuteczności praktycznej (łącznie 519 pacjentów) i bezpieczeństwa (łącznie 546 pacjentów) oraz dzięki przeprowadzonemu przeglądowi badań wtórnych (w tym 1 przegląd z metaanalizą).

Wyniki analiz dodatkowych potwierdziły rzetelność oszacowań dokonanych na podstawie badań porównawczych. W badaniu porównawczym *Di Rosa 2003* czas trwania stanów *off* względem wartości wyjściowej uległ skróceniu o średnio 60% (w porównaniu z 3-8% pogorszeniem w grupie OTD; różnica istotna statystycznie), a wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej pokazały, że w dużej populacji pacjentów leczonych długotrwale APO-CSI wielkość procentowej poprawy może nawet przekraczać tę wartość; średnia ważona zmiana: 68% (zakres: 36-80%). Porównywalne oszacowanie efektu APO-CSI uzyskano również w opublikowanej metaanalizie opartej na przeglądzie systematycznym *Deleu 2004*: 60% (33-80%). Istotne skrócenie stanów *off* wykazano również w jedynym badaniu, którego populacja składała się w 100% z chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.

Analiza heterogeniczności badań porównawczych włączonych do analizy klinicznej wykazała niezasadność wykonania metaanalizy wyników badań porównujących APO-CSI z OTD, ze względu na znaczną niejednorodność metodologiczną i kliniczną badań (ponadto nie byłoby to możliwe ze względu na brak wspólnych punktów końcowych). W przypadku porównania z DBS stwierdzono, że w zakresie oceny skuteczności zasadne jest przeprowadzenie metaanalizy wyników badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*. Ostatecznie przeprowadzenie metaanaliz nie było możliwe w przypadku większości ocenianych punktów końcowych, przede wszystkim ze względu na odmienne definicje punktów końcowych - stosowanie innych skal/metod oceny objawów. W analizie bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanaliz szans poszczególnych zdarzeń niepożądanych w rocznym okresie obserwacji oraz w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji - również z uwzględnieniem badania *Elia 2012*, w którym w zakresie bezpieczeństwa (inaczej, niż w skuteczności) opisano wyniki retrospektywnie, z całego okresu leczenia pacjentów. Należy podkreślić, że dokonanie agregacji wyników badań bez randomizacji w ramach metaanalizy jest wg *Cochrane Handbook* zasadne, o ile autorzy przeglądu uznają rozpatrywane badania za względnie mało narażone na wpływ błędów systematycznych i pod tym względem homogeniczne (*Cochrane Handbook*, rozdz. 13.6.1 *What is different when including non-randomized studies?* <http://handbook.cochrane.org/>). Analizy heterogeniczności i zasadności wykonania metaanaliz w niniejszej analizie dokonano mając na uwadze cytowane zalecenie.

W żadnym z badań włączonych do przeglądu systematycznego nie zastosowano podwójnego zaślepienia, a zaślepioną ocenę wyników przeprowadzono w jednym z nich (*Di Rosa 2003*). Brak podwójnego zaślepienia teoretycznie może powodować zawyżenie oceny korzystnych efektów APO-CSI w badaniach porównujących tę terapię do OTD (natomiast trudno stwierdzić, na korzyść której interwencji mógłby działać brak zaślepienia w badaniach porównujących APO-CSI z DBS -

korzystnych efektów oczekiwano zapewne w przypadku obu terapii). Z drugiej jednak strony, jak zauważają autorzy opublikowanego przeglądu systematycznego *Deleu 2004* (komentując wyniki badań bez grup kontrolnych) pacjenci poddawani leczeniu APO-CSI należeli do chorych o najostrzejszym nasileniu objawów, w stopniu pozwalającym zarówno badaczom, jak i pacjentom, na obiektywną obserwację zmian, jakie zaszły w wyniku leczenia.

Z powodu ograniczeń opublikowanych danych (w większości przypadków w publikacjach nie podawano wartości błędu ani odchylenia standardowego średnich zmian w czasie ani współczynników korelacji pomiędzy wynikiem końcowym a początkowym) w obliczeniach własnych parametru MD (95% CI) konieczne było przyjęcie założenia dotyczącego współczynnika korelacji pomiędzy wynikiem końcowym a początkowym dla grup. Jako podstawę imputowanych wartości przyjęto, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook*, rozdz. 16.1.3.2. *Imputing standard deviations for changes from baseline* <http://handbook.cochrane.org/>), inne dostępne dane – w tym przypadku wartości SD zmian w grupie leczonej apomorfiną podane w jednym z badań (publikacja *Martinez-Martin 2011, Table 3*). W każdym przypadku przeprowadzono analizę wrażliwości wniosku o istotności statystycznej parametru MD (na podstawie 95% CI) na zmianę wartości (zmniejszenie) współczynnika korelacji. W przypadku wszystkich zmian obliczonych w opisany sposób dla porównania APO-CSI vs OTD uzyskane wyniki wykazały stabilność, niezależnie od przyjętego współczynnika korelacji (w zakresie 0,30 – 0,75), co potwierdza ich wiarygodność; z wyjątkiem różnicy zmian w jednej z podskal NMSS. W analizie porównującej APO-CSI vs DBS wrażliwość na założenia w zakresie współczynnika korelacji dotyczyła 6 oszacowanych wartości MD (UPDRS-III *off score*, NPI, HDRS-17, MMSE, TMT B i LDE).

Wiarygodność zewnętrzna

Dostępne dowody naukowe skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI stanowią w dużej części badania obserwacyjne, przeprowadzone w rzeczywistej populacji pacjentów krajów europejskich, należy więc spodziewać się, że przedstawiane wyniki cechują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną, tj. właściwie odzwierciedlają efekty, jakich można oczekiwać po rozpoczęciu stosowania ocenianej terapii u polskich chorych. Analiza kliniczna oparta na badaniach obserwacyjnych stanowi zatem bardziej miarodajną podstawę przewidywania efektów leczenia jakie będą uzyskiwane w rzeczywistej populacji chorych (w praktyce klinicznej), niż analiza oparta wyłącznie na eksperymentalnych badaniach z randomizacją.

Interwencją ocenianą w badaniach włączonych do analizy klinicznej było leczenie apomorfiną w ciągłych wlewach podskórnych, w dawce indywidualnie dostosowanej do obserwowanej u chorego odpowiedzi i tolerancji terapii, przy jednoczesnej modyfikacji dawkowania leków stosowanych w ramach terapii konwencjonalnej (opartej na lewodopie), co jest zgodne z zaleceniami zawartymi w charakterystyce wnioskowanego produktu leczniczego. Ze względu na obserwacyjny charakter opublikowanych dotąd badań i wysoce zindywidualizowany przebieg leczenia w analizowanej grupie chorych, jak również niską precyzję opisów interwencji w publikacjach, nie jest możliwe określenie, na ile precyzyjnie stosowane w badaniach interwencje odpowiadały obecnym zapisom ChPL odnoszącym się do zalecanej szybkości wlewów (0,014-0,06 mg/kg/godzinę) i częstotliwości zmian miejsca podawania wlewów. Brak typowego, eksperymentalnego badania z randomizacją III fazy, testującego efektywność kliniczną ściśle

określonego, precyzyjnie opisanego schematu podawania leku, wynika prawdopodobnie z długotrwałej obecności ocenianego leku na rynku oraz „sierocym” charakterem jego zastosowań. Jednocześnie należy podkreślić, że charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego zawiera zalecenie dokonywania zmian w dawkowaniu „w zależności od odpowiedzi pacjenta”, w związku z czym ewentualne zróżnicowanie postępowania na wstępnym etapie leczenia (ustalania dawki progowej) pomiędzy badaniami włączonymi do analizy oraz pomiędzy poszczególnymi badaniami a ChPL, nie powinno wpływać na wyniki oceny efektywności klinicznej ocenianej w dłuższej perspektywie czasowej. Ponadto najnowsze rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (2014 r.) mówią o szerokim zakresie dawek, w jakich może być stosowana apomorfina (30-160 mg/dobę), a w wytyczne i rekomendacje zagraniczne również nie ograniczają możliwości indywidualnego dostosowywania leczenia do stanu chorego.

Główny punkt końcowy niniejszej analizy – skrócenie czasu trwania stanów *off* jest bezpośrednio związany ze wskazanym w ChPL celem stosowania produktu leczniczego APO-go PFS (leczenie fluktuacji ruchowych *on-off*) i był oceniany we wszystkich opublikowanych przeglądach systematycznych. Oceny tego punktu końcowego w badaniach dokonywano zalecaną przez *International Parkinson and Movement Disorder Society* metodą dzienniczków pacjenta. Także w ocenie innych wyników, jak zmiany w zakresie sprawności ruchowej, powikłań ruchowych, objawów neuropsychiatrycznych i jakości życia, dokonywano z uwzględnieniem skal walidowanych i rekomendowanych do stosowania u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona [8-12].

Wielkość obserwowanych zmian względem wartości wyjściowych oraz różnic zmian pomiędzy APO-CSI a OTD wskazuje na istotność kliniczną uzyskanych wyników (ok. 60% redukcja łącznego czasu trwania stanów *off*). Kliniczną istotność obserwowanej poprawy kontroli objawów choroby potwierdza wykazany, pozytywny wpływ leczenia APO-CSI na jakość życia pacjentów oraz zmniejszenie nasilenia objawów depresji, w porównaniu z grupą OTD.

Porównanie z wynikami opublikowanych prac innych autorów

W ramach przeglądu badań wtórnych zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2000 – 2014, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem ciągłych wlewów) u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona (w tym zaawansowanej choroby Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią).

Zakres każdego z przeglądów był szerszy niż niniejszej analizy własnej i obejmował co najmniej również leczenie apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach. Nie zidentyfikowano przeglądu o zakresie ściśle odpowiadającym przedmiotowi analizy własnej, tj. przeglądu efektywności klinicznej apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów z rozpoznaniem ChP. Niemniej w większości przeglądów uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności APO-CSI lub leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem powtarzanych wstrzyknięć) ogółem u pacjentów z zaawansowaną ChP.

Pomimo znaczących różnic pomiędzy przeglądami w zakresie szczegółowych kryteriów włączenia badań, ilości i poziomu wiarygodności uwzględnionych dowodów naukowych (od RCT do serii

przypadków) oraz aktualności wyszukiwania (od 2000 do 2012 roku) wnioski poszczególnych autorów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI są w dużym stopniu zbieżne i zgodne z wnioskami z przeglądu własnego.

15. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM z dnia 4.01.2010
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Dostęp w dniu 24.03.2013]
8. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, Odin P, Stacy M, Stocchi F, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schrag A, Stebbins GT, Goetz CG. Wearing-off scales in Parkinson’s disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011 Oct;26(12):2169-75
9. Colosimo C, Martínez-Martín P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, Poewe W, Sampaio C, Rascol O, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson’s disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2010 Jul 15;25(9):1131-42
10. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Scales to assess psychosis in Parkinson’s disease: Critique and recommendations. Mov Disord. 2008 Mar 15;23(4):484-500
11. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson’s disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2007 Jun 15;22(8):1077-92
12. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, Welsh M, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. Health-related quality-of-life scales in Parkinson’s disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011 Nov;26(13):2371-80 http://www.movementdisorders.org/publications/ebm_reviews/task-force-papers.php [Dostęp w dniu 14.03.2014]

13. Gugala M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W, Bochyńska A, Sawicka B, Sienkiewicz-Jarosz H. Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2007; 16 (1): 81-85

15.1. Publikacje włączone do analizy

Przegląd systematyczny badań porównawczych

Di Rosa 2003

14. Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di BL, Tetto A, Basile G, Imbesi D, La SP, Di RG, Morgante L. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003; 2003 Oct;24:174-175
15. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, Di RE, Martino G, Marconi R, La SP, Nicita-Mauro V, Di Rosa AE. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004;291-296

EUROPAR 2011

16. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, Todorova A, Naidu Y, Tluk S, Chandiramani C, Martin A, Chaudhuri KR. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011; 2011;1:197-203

Alegret 2004

17. a) Alegret M, Valldeoriola F, Marti M, Pilleri M, Junque C, Rumia J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 2004 Dec;19:1463-1469
- b) Alegret M, Informacja osobista (korespondencja elektroniczna z dnia 10.03.2014 r.)

De Gaspari 2006

18. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, Morgante L, Mariani CB, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2006; 77:450-453
19. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Sep;13 Suppl:S24-S28
20. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol.* 2011 Apr;258:579-585

Elia 2012

21. Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. *Eur J Neurol.* 2012; 2012 Jan;19:76-83

Skuteczność praktyczna i poszerzona analiza bezpieczeństwa

22. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, Arbelo González J, Baiges Octavio J, Burguera Hernández JA, Calopa Garriga M, Campos Blanco D, Castaño García B, Carballo Cordero M, Chacón Peña J, Espino Ibáñez A, Gorospe Onisalde A, Giménez-Roldán S, Granés Ibáñez P, Hernández Vara J, Ibáñez Alonso R, Jiménez Jiménez FJ, Krupinski J,

- Kulisevsky Bojarsky J, Legarda Ramirez I, Lezcano Garcia E, Martínez-Castrillo JC, Mateo González D, Miquel Rodríguez F, Mir P, Muñoz Fargas E, Obeso Inchausti J, Olivares Romero J, Olivé Plana J, Otermin Vallejo P, Pascual Sedano B, Pérez de Colosia Rama V, Pérez López-Fraile I, Planas Comes A, Puente Periz V, Rodríguez Oroz MC, Sevillano García D, Solís Pérez P, Suárez Muñoz J, Vaamonde Gamo J, Valero Merino C, Valdeoriola Serra F, Velázquez Pérez JM, Yáñez Baña R, Zamarbide Capdepon I. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1130-6
23. Rambour M, Moreau C, Salleron J, Devos D, Kreisler A, Mutez E, Simonin C, Annic A, Dujardin K, Destée A, Defebvre L. Le traitement par apomorphine en perfusion continue sous-cutanée dans la maladie de Parkinson: analyse rétrospective d'une série de 81 patients. *Rev Neurol (Paris).* 2014 Mar;170(3):205-15
24. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2004 Nov;251(11):1370-4
25. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord.* 2002 Nov;17(6):1235-41
26. Sixel-Döring F, Klinke H, Hahn K, Ebersbach G, Odin P, Trenkwalder C. Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf. *Aktuelle Neurologie* 2011; 38 (Suppl. 1):S27-S33
27. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci.* 2001 Feb;22(1):93-4
28. Pinter MM, Helscher RJ, Mundspurger N, Binder H. Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1998;105(10-12):1237-44
29. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Nov;65(5):709-16
30. Drapier S, Gillioz AS, Leray E, Péron J, Rouaud T, Marchand A, Vérin M. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18(1):40-4
31. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernandez W, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord.* 1993 Apr;8(2):165-70
32. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 Feb;53(2):96-101
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego APO-go PFS, 5 mg/ml, roztwór do infuzji. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 05.02.2013 r. [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę]
34. Periodic Safety Update Report No. 6 for Apomorphine, 2013-07-30 [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę]
35. Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji PL WM i PB. Uaktualnienie druków informacyjnych dla produktów leczniczych, zawierających agonistów dopaminy. 12 stycznia 2007 r.
http://www.google.pl/url?sa=t&rct=i&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC4QFiAA&url=http%3A%2F%2Fwww.urpl.gov.pl%2Fsystem%2Ffiles%2FPL%2FProdukty_lecznicze%2FPIKomunikatyArch%2F

- [dopamina.pdf&ei=DYFCU_HrFKXRywOaq4CACQ&usq=AFOjCNGGO7DqarufLOId2SDztpU8152wgA&sig2=abstEGNaVgZfhSYPBK1rxO&bvm=bv.64125504.d.bGO&cad=rja](#) [Dostęp w dniu 07.04.2014]
36. U.S. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Apokyn (apomorphine hydrochloride) injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – September 2010 <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230280.htm> [Dostęp w dniu 15.11.2013]
37. U.S. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Zofran (ondansetron hydrochloride) tablets, oral solution, orally disintegrating tablet, and injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – September 2010 <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230231.htm> [Dostęp w dniu 15.11.2013]
38. European Medicines Agency. London, 9 October 2009 EMEA/599450/2009. Monthly Report Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) September 2009 Plenary Meeting. Issue Number: 0909 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000198.jsp#section3 [Dostęp w dniu 28.03.2014]
39. European Medicines Agency. 26 July 2012 EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012 Patient Health Protection. PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters July 2012 – Issue number: 1207 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000198.jsp#section3 [Dostęp w dniu 28.03.2014]
40. U. S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Apokyn (Apomorphine Hydrochloride) Injection, Company: Bertek Pharmaceuticals, Inc. Application No.: 021264, Approval Date: 4/20/2004 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-264_Apokyn.cfm [Dostęp w dniu 28.03.2014]
41. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between October - December 2008. Page Last Updated: 10/31/2013. <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm161063.htm> [Dostęp w dniu 28.03.2014]
42. Flowers Ch. Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology. Apomorphine review (Apokyn™). Psychiatric events. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm103457.htm> [Dostęp w dniu 28.03.2014]
43. U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity Postmarketing Safety Evaluation Pilot Program Final Report. Posted 10/15/2009, Page Last Updated: 12/29/2011 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm185252.htm> [Dostęp w dniu 28.03.2014]
44. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. Dopamine agonists: pathological gambling and increased libido. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON2025151> [Dostęp w dniu 07.04.2014]

Przegląd badań wtórnych

45. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, Deuschl G, Eggert K, Houeto JL, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Østergaard K, Poewe W, Pollak P, Rabey JM, Rascol O, Ruzicka E,

- Samuel M, Speelman H, Sydow O, Valldeoriola F, van der Linden C, Oertel W. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2701-14
46. DA Agonists – Non-ergot derivatives: Apomorphine. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 4:S83-9 http://www.movementdisorders.org/publications/ebm_reviews/ebm-reviews.php (2002/Management of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 01.04.2014]
47. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord.* 2005 May;20(5):523-39 http://www.movementdisorders.org/publications/ebm_reviews/ebm-reviews.php (2001-2004/Pharmacological and Surgical Treatments of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 01.04.2014]
48. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26 Suppl 3:S2-41 http://www.movementdisorders.org/publications/ebm_reviews/ebm-reviews.php (2012/Treatments for Motor Symptoms of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 01.04.2014]
49. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz ChG, Sampaio C. Update on treatments for motor symptom of PD http://www.movementdisorders.org/publications/ebm_reviews/ebm-reviews.php (2013/UPDATE: Treatments for Motor Symptoms of Parkinson's Disease) [Dostęp w dniu 01.04.2014]
50. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15(10):728-41
51. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006 <http://guidance.nice.org.uk/CG35/Guidance/pdf/English> [Dostęp w dniu 01.04.2014]
52. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004;21(11):687-709
53. Levine CB, Fahrbach KR, Siderowf AD, Estok RP, Ludensky VM, Ross SD. Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature. Evidence Report/Technology Assessment Number 57. AHRQ Publication No. 03-E040, June 2003

16. TABELE I WYKRESY

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD.....	28
Tabela 2. Kryteria selekcji pacjentów do badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD	30
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa prób badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD.....	31
Tabela 4. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs OTD.....	32
Tabela 5. Charakterystyka interwencji – dawki stosowanych leków; APO-CSI vs OTD	33
Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; APO-CSI vs OTD.....	35
Tabela 7. Czas trwania stanu <i>off</i> [godz.] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>).....	38
Tabela 8. Ocena funkcji ruchowych w skali UPDRS-III [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku; APO-CSI vs OTD (<i>EUROPAR 2011</i>).....	39
Tabela 9. Ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku; APO-CSI vs OTD (<i>EUROPAR 2011</i>).....	40
Tabela 10. Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	40
Tabela 11. Ocena objawów pozaruchowych w skali NMSS [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku; APO-CSI vs OTD (<i>EUROPAR 2011</i>).....	41
Tabela 12. Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt] w okresie obserwacji 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>).....	43
Tabela 13. Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS [pkt] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	43
Tabela 14. Nasilenie depresji w skali BDI [pkt] w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	44
Tabela 15. Jakość życia w skali PDQ-8 [pkt] w okresie obserwacji średnio 1 roku; APO-CSI vs OTD (<i>EUROPAR 2011</i>)	45
Tabela 16. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych w okresie obserwacji 1-2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003, EUROPAR 2011</i>)	46
Tabela 17. Zgony w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	47
Tabela 18. Zapalenie płuc w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	47
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	48
Tabela 20. Mdłości w okresie obserwacji 1 i 2 lat; APO-CSI vs OTD (<i>Di Rosa 2003</i>)	49
Tabela 21. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS...	51
Tabela 22. Kryteria selekcji pacjentów do badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS.....	54
Tabela 23. Charakterystyka wyjściowa prób badań włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS.....	55
Tabela 24. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; APO-CSI vs DBS.....	56
Tabela 25. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>Elia 2012</i> ; APO-CSI vs DBS.....	58

Tabela 26. Charakterystyka interwencji – dawki stosowanych leków/energia stymulacji; APO-CSI vs DBS.....	58
Tabela 27. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych skuteczności; APO-CSI vs DBS.....	60
Tabela 28 Kontrola stanów off w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012)	69
Tabela 29. Całkowite zniesienie stanów off (wynik "0" w UPRDS-39); APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006).....	70
Tabela 30. Ocena stanów on w okresie obserwacji do 1 roku; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, Elia 2012).....	71
Tabela 31. Ocena funkcji ruchowych w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012)	72
Tabela 32. Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt] w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012).....	75
Tabela 33. Zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (poprawa/brak zmiany/pogorszenie) w 1 roku obserwacji; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004).....	77
Tabela 34. Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI [pkt] w okresie obserwacji 1 i 5 lat; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006)	78
Tabela 35. Nasilenie depresji w okresie obserwacji 6 mies.-5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006).....	79
Tabela 36. Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt] w okresie obserwacji 6 mies. - 5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006).....	80
Tabela 37. Zaburzenia funkcji płata czołowego w okresie obserwacji 6 mies.-1 roku; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004).....	82
Tabela 38. Zaburzenia pamięci w okresie obserwacji 6 mies.-5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006).....	83
Tabela 39. Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej w okresie obserwacji 6 mies.-1 roku; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004).....	84
Tabela 40. Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO [pkt] w okresie obserwacji 6 mies. i 1 roku; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004)	85
Tabela 41. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg/d] w okresie obserwacji do 5 lat; APO-CSI vs DBS (Alegret 2004, De Gaspari 2006, Elia 2012)	86
Tabela 42. Zgony; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006)	87
Tabela 43. Objawy psychiatryczne; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)	87
Tabela 44. Senność; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)	89
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane w miejscu wlewu; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)	91
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane związane z wyrobem medycznym; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012).....	92
Tabela 47. Występowanie obrzęków; APO-CSI vs DBS (Elia 2012)	93
Tabela 48. Niedociśnienie w okresie pooperacyjnym; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006, Elia 2012)	94
Tabela 49. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji 5 lat; APO-CSI vs DBS (De Gaspari 2006).....	94
Tabela 50. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.....	96

Tabela 51. Kryteria selekcji pacjentów do badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.....	97
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa prób badań przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.....	97
Tabela 53. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.....	98
Tabela 54. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach przeprowadzonych w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS.....	99
Tabela 55. Skuteczność APO-CSI w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS – ocena kliniczna; APO-CSI (1 rok) vs <i>baseline</i> (Drapier 2012).....	101
Tabela 56. Skuteczność/bezpieczeństwo APO-CSI w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS – ocena neuropsychologiczna; APO-CSI (1 rok) vs <i>baseline</i> (Drapier 2012).....	102
Tabela 57. Bezpieczeństwo APO-CSI w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS – zdarzenia niepożądane; APO-CSI (1 rok) (Drapier 2012).....	103
Tabela 58. Charakterystyka badań i pacjentów uwzględnionych w poszerzonej analizie skuteczności praktycznej APO-CSI.....	106
Tabela 59. Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej APO-CSI.....	109
Tabela 60. Poszerzona analiza bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w badaniach obserwacyjnych bez grup kontrolnych, ≥ 20 pacjentów.....	115
Tabela 61. Przyczyny przerwania leczenia w badaniach obserwacyjnych we wczesnej i przewlekłej fazie terapii APO-CSI.....	121
Tabela 62. Profil działań niepożądanych produktu leczniczego APO-go PFS wg ChPL.....	123
Tabela 63. Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym.....	126
Tabela 64. Opublikowane przeglądy systematyczne – wyniki i wnioski; APO-CSI.....	131

17. ZAŁĄCZNIKI

17.1. Strategie wyszukiwania

Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#19	#14 NOT #18	952
#18	#14 AND #17	757
#17	#15 NOT #16	3908314
#16	"Humans"[Mesh]	13326876
#15	"Animals"[Mesh]	17235190
#14	#9 AND #13	1709
#13	#10 OR #11 OR #12	91666
#12	Paralysis Agitans	55719
#11	Parkinson*	91605
#10	"Parkinson Disease"[Mesh]	46565
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11248
#8	apokinon	11245
#7	apokyn	2
#6	dacepton	0
#5	britaject	11244
#4	apo-go	4
#3	apomorfine	2
#2	apomorphine	11244
#1	"Apomorphine"[Mesh]	8477

Data ostatniego wyszukiwania: 25.07.2014

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Apomorphine] explode all trees	155
#2	apomorphine	278
#3	apomorfine	0
#4	apo-go	0
#5	britaject	1
#6	dacepton	0
#7	apokyn	0
#8	apokinon	1
#9	{or #1-#8}	278
#10	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	2257
#11	Parkinson*	4543
#12	Paralysis Agitans	4
#13	{or #10-#12}	4543
#14	#9 and #13	93

Data ostatniego wyszukiwania: 25.07.2014

Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#23	#21 NOT #22	2181
#22	#21 AND ('editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	174
#21	#20 AND [embase]/lim	2355
#20	#15 NOT #19	2462
#19	#15 AND #18	818
#18	#16 NOT #17	4343297
#17	'human'/exp	14987473
#16	'animal'/exp	19330770
#15	#9 AND #14	3280
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	97546
#13	'paralysis agitans'	865
#12	'parkinsons disease'	777
#11	'parkinson disease'	97322
#10	'parkinson disease'/exp	95699
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	18659
#8	apokinon	26
#7	apokyn	64
#6	dacepton	0
#5	britaject	13
#4	'apo go'	29
#3	apomorfine	16
#2	apomorphine	18655
#1	'apomorphine'/exp	17457

Data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2014

Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH DESCRIPTOR Apomorphine EXPLODE ALL TREES	3
#2	(apomorphine)	9
#3	(apomorfine)	0
#4	(apo-go)	0
#5	(britaject)	0
#6	(dacepton)	0
#7	(apokyn)	0
#8	(apokinon)	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	9

Data ostatniego wyszukiwania: 25.07.2014

17.2. Badania niepublikowane

W celu odnalezienia dodatkowych badań do selekcji oraz badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (APO-CSI) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „apomorphine”.

W wyniku przeszukiwania rejestru odnaleziono 3 nieopublikowane badania, w których

zaplanowano stosowanie lub zastosowano apomorfine w ciągłym wlewie podskórnym u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona. Jedno z nich zostało wycofane z rejestru przed rozpoczęciem rekrutacji (z powodu niewystarczających środków), jedno jest na etapie rekrutacji pacjentów i jedno – przed rekrutacją.

**Charakterystyka nieopublikowanych badań oceniających APO-CSI
(data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2014 r.)**

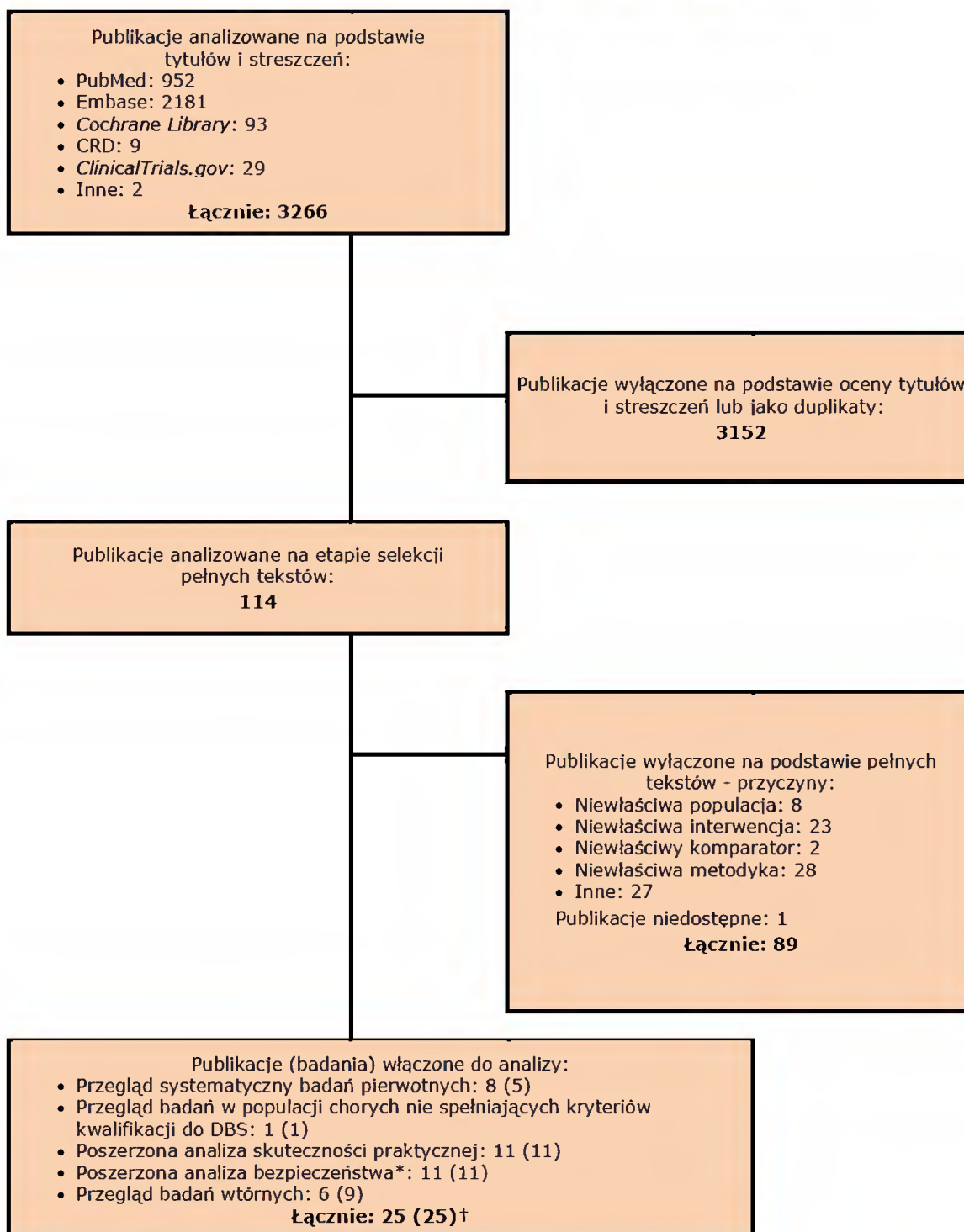
Numer badania	Nazwa badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00758368	<i>Comparison of Continuous and Pulsatile Apomorphine Administration in Parkinson's Disease Complicated by Levodopa-induced Dyskinesia</i>	ChP z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami	apomorfina w powtarzanych wstrzyknięciach (bolus) vs apomorfina w ciągłym wlewie s.c.	RCT, grupy równoległe, <i>open-label</i>	wycofane przed rekrutacją
NCT01039090	<i>Efficacy of Continuous Apomorphine Infusion on Cognitive and Neuropsychological Functions in Parkinson's Disease (APO-TEP)</i>	ChP	apomorfina w ciągłym wlewie s.c. vs standardowe leczenie doustne	RCT, grupy równoległe, <i>open-label</i>	rekrutacja
NCT02006121	<i>Clinical Trial of Apomorphine Subcutaneous Infusion in Patients With Advanced Parkinson's Disease (TOLEDO)</i>	ChP z fluktuacjami ruchowymi	apomorfina we wlewie s.c. vs placebo (+zoptymalizowane leczenie oparte na lewodopie w obu grupach)	RCT, grupy równoległe, <i>double-blind</i>	rekrutacja jeszcze nie została rozpoczęta

Nie zidentyfikowano żadnych ukończonych badań, których wyniki nie zostały opublikowane. Z korespondencji własnej z autorką badania *Alegret 2004* wynika, że nie opublikowano dokładnie części wyników tego badania, w zakresie wyników oceny neurologicznej [17 b], niemniej najważniejsze wyniki w tym zakresie omówiono w dostępnej publikacji [17 a].

Ponadto w rejestrze zidentyfikowano ukończone badanie NCT00472355, w którym stosowano APO-CSI i którego wyniki zostały opublikowane: *Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, Pavel M, Nutt JG. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. Arch Neurol 2008 Feb;2008 Feb;65(2):193-8.* Badanie to nie spełniało wszystkich kryteriów włączenia do analizy (patrz rozdz. 17.4 *Publikacje wykluczone*).

17.3. Diagram selekcji publikacji

Diagram opisujący proces wyszukiwania i selekcji publikacji do analizy klinicznej



* Publikacje z badań; w diagramie nie uwzględniono innych źródeł danych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa (ChPL, PSUR, informacje dotyczące bezpieczeństwa ze stron urzędów)

†W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej i poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono te same badania; badanie uwzględnione w przeglądzie badań w populacji chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DBS włączono również do każdej z analiz „poszerzonych” (stąd łączna liczba badań uwzględnionych w analizie klinicznej jest mniejsza niż suma badań włączonych do każdego z w/w przeglądów)

17.4. Publikacje wykluczone

Publikacje wykluczone z analizy na etapie oceny pełnych tekstów (lub pełny tekst niedostępny)

Lp	Referencje	Przyczyna wykluczenia*
1.	Acland KM, Churchyard A, Fletcher CL, Turner K, Lees A, Dowd PM. Panniculitis in association with apomorphine infusion. Br J Dermatol 1998 Mar;1998 Mar;138(3):480-2	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
2.	Bondon-Guifon E, Perez-Lloret S, Rascol O, Montastruc JL. Adverse drug reactions to dopaminergic agonists: A study in the French pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol 2010;24:82	Inne Abstrakt konferencyjny
3.	Bonuccelli U, Napolitano A, Del DP, Quattrone A. Motor response to apomorphine in patients with Parkinson's disease with long duration response to levodopa. Clin Neuropharmacol 2002 Mar;2002 Mar-Apr;25(2):119-21	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach
4.	Borgemeester RWK, Drent M, Laar TV. Long-term data on subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease patients; a retrospective analysis of a Dutch cohort of 139 patients. Mov Disord 2014;29:S136.	Inne Abstrakt konferencyjny
5.	Borroni G, Torti S, D'Ospina RM, Pezzini C. Drug-induced panniculitides. G Ital Dermatol Venereol 2014;149(2):263-70	Metodyka Badanie wtórne – przegląd niesystematyczny
6.	Bosch MF, Ludin HP. [Apomorphine as adjuvant treatment in idiopathic Parkinson syndrome]. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1994;1994;145(5):8-13	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach
7.	Brown WA, Van Woert MH, Ambani LM. Effect of apomorphine on growth hormone release in humans. J Clin Endocrinol Metab 1973 Sep;1973 Sep;37(3):463-5	Interwencja Brak optymalizacji dawki
8.	Castaigne P, Laplane D, Dordain G. Clinical experimentation with apomorphine in Parkinson's disease. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1971 Mar;1971 Mar;2(2):154-8	Populacja Mieszana populacja, brak możliwości wyodrębnienia wyników
9.	Chaudhuri KR, Critchley P, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease. Lancet 1988 Nov 26;1988 Nov 26;2(8622):1260	Inne List
10.	Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De GD, Natuzzi F, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 Apr 16	Populacja Występowanie fluktuacji opornych na standardowe leczenie nie było kryterium włączenia do badania - tylko jedna z grup przypadków kontrolnych obejmowała chorych z fluktuacjami ale nie pokazano w niej wyników leczenia APO-CSI
11.	Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 May;1998 May;64(5):573-6	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
12.	Corsini GU, Del ZM, Gessa GL, Mangoni A. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. Lancet 1979 May 5;1979 May 5;1(8123):954-6	Komparator Badanie porównawcze ale apomorfina w obu grupach; <20 leczonych APO-CSI
13.	Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa E, Bell-Midura MA, Ginos JZ. Aporphines in Parkinson's disease. Trans Am Neurol Assoc 1975;1975;100:178-81	Interwencja Inna substancja czynna (norapomorfina)
14.	Drapier S, Verin M, Devos D, Eusebio A, Roze E, Degos B, et al. OPTIPUMP study: Impact of apomorphine pump therapy at 6 months on 145 parkinsonian patients' quality of life. A multicentre French observational prospective study. Eur J Neurol 2014;21:66	Inne Abstrakt konferencyjny
15.	Drapier S, Verin M, Devos D, Eusebio A, Roze E, Degos B, et al. OPTIPUMP: Different treatment strategies using continuous apomorphine pump therapy in parkinsonian patients and their influence on patient quality of life. A french 6 months, 145 patients, prospective, multicentre, observational study. Neurology 2014;82(10)	Inne Poster konferencyjny
16.	Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbot RJ, Pye IF, Leigh PN, et al. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. Parkinsonism Relat Disord 1997 Apr;1997 Apr;3(2):103-7	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
17.	Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2000;68(4):423-8	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
18.	Grandas F, Gancher ST, Rodriguez M, Lera G, Nutt JG, Obeso JA. Differences in the motor response to apomorphine between untreated and fluctuating patients with Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1992 Feb;1992 Feb;15(1):13-8	Populacja Pacjenci wcześniej nieleczeni
19.	Gunzler SA, Koudelka C, Carlson NE, Pavel M, Nutt JG. Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study. Arch Neurol 2008 Feb;2008 Feb;65(2):193-8	Interwencja Brak optymalizacji dawki
20.	Gunzler SA, Pavel M, Koudelka C, Carlson NE, Nutt JG. Foot-tapping rate as an objective outcome measure for Parkinson disease clinical trials. Clin Neuropharmacol 2009 Mar;2009 Mar-Apr;32(2):97-102	Metodyka W badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa APO-CSI, przedstawiono również wyniki innego badania wykluczonego
21.	Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. Brain 1984 Jun;1984 Jun;107(Pt 2):487-506	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach
22.	Hauser RA, Isaacson S. Randomized, placebo-controlled trial of trimethobenzamide to control nausea and vomiting during initiation and continued treatment with subcutaneous apomorphine. Mov Disord	Inne Abstrakt konferencyjny

	2014;29:S243	
23.	Hellmann MA, Sabach T, Melamed E, Djaldetti R. Effect of subcutaneous apomorphine on tremor in idiopathic Parkinson's disease. Biomed Pharmacother 2008 Apr;2008 Apr-May;62(4):250-2	Populacja Pacjenci bez fluktuacji ruchowych
24.	Home M, Osborn S, Evans A, Kotschet K. The effect on fluctuations of PD of advanced therapies measured by an objective long term monitoring system. Mov Disord 2014;29:S185-S186	Inne Abstrakt konferencyjny
25.	Hunter PC, Cramer J, Austin S, Woodward MC, Hughes AJ. Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 Nov;1997 Nov;63(5):579-83	Interwencja Brak infuzji ciągłej, prawdopodobnie iniekcje (opis nieprecyzyjny)
26.	Isaacson S, Ondo W, Pagan F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease patients with morning akinesia. Mov Disord 2014;29:S245	Inne Abstrakt konferencyjny
27.	Isaacson S, Ondo W, Pagan F. Apomorphine improves morning akinesia in Parkinson's disease: Interim analysis of the AM-IMPAKT trial. Eur J Neurol 2014;21:68	Inne Abstrakt konferencyjny
28.	Isaacson S, Ondo W, Pagan F. Apomorphine improves morning akinesia in parkinson's disease: Interim analysis of the AM-IMPAKT trial. Neurology 2014;82(10)	Inne Poster konferencyjny
29.	Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. Ann Neurol 1992 Dec;1992 Dec;32(6):749-57	Metodyka W badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa APO-CSI, celem badania było zbadanie regionalnego przepływu krwi przez mózg w różnych warunkach eksperymentalnych
30.	Jungmayr P. Apomorphine in the treatment of advanced stage Parkinson's disease. Dtsch Apoth Ztg 2004;144(28):32-3	Metodyka Opracowanie poglądowe
31.	Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. Mov Disord 2002 Jan;2002 Jan;17(1):188-91	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
32.	Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. Mov Disord 2005 Feb;2005 Feb;20(2):151-7	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
33.	Kavaldjewa G, Fietzek UM, Ceballos-Baumann AO. Long-term efficacy and patient satisfaction of continuous subcutaneous apomorphine infusion. Mov Disord 2014;29:S308	Inne Abstrakt konferencyjny
34.	Kreczy-Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Poewe W. [Long-term results of continuous subcutaneous apomorphine pump therapy in patients with advanced Parkinson disease]. Nervenarzt 1993 Apr;1993 Apr;64(4):221-5	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
35.	MacMahon DG. Use of apomorphine in clinical practice. Adv Neurol 1999;1999;80:529-33	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
36.	Merello M, Pirtosek Z, Bishop S, Lees AJ. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine. Clin Auton Res 1992 Aug;1992 Aug;2(4):215-9	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach
37.	Mollee R, Nijhuis FAP, Bloem BR, Post B, Faber MJ. Choosing an advanced therapy for Parkinson's disease: Make it a shared decision. Mov Disord 2014;29:S167	Inne Abstrakt konferencyjny
38.	Montastruc JL, Sommet A, Olivier P, Bagheri H, Gony M, Lapeyre-Mestre M, et al. Drugs, Parkinson's disease and parkinsonian syndroms: Recent advances in pharmacovigilance. Therapie 2006;61(1):29-38	Metodyka Opracowanie poglądowe
39.	Muhiddin KA, Roche MT, Pearce VR. Subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: does it have a role? Postgrad Med J 1994 May;1994 May;70(823):344-6	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
40.	Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off Levodopa in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24(8):1233-7	Metodyka W badaniu nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa APO-CSI
41.	Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. Acta Neurol Scand 2009 May;2009 May;119(5):345-8	Komparator Porównanie do terapii nierefundowanej (dojelitowe wlewy lewodopy) i <20 leczonych APO-CSI
42.	Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Rosario LM, Martinez-Lage JM. Apomorphine infusion for motor fluctuations in Parkinson's disease. Lancet 1987 Jun 13;1987 Jun 13;1(8546):1376-7	Inne List
43.	Ondo WG, Isaacson S, Pagan F, Pagan F. Predictors of optimal dose of apomorphine injections: A secondary analysis of the AM-IMPAKT trial. Mov Disord 2014;29:S256	Inne Abstrakt konferencyjny
44.	Ozkan S, Ozdemir O, Vural M, Adapinar D. On going ameliorating effect of apomorphine infusion on dyskinesia even after the withdrawal of the treatment. Mov Disord 2014;29:S145	Inne Abstrakt konferencyjny
45.	Ozlekin MF, Ozlekin N. Testing apomorphine during dopaminergic therapy in Parkinson's disease. Mov Disord 2014;29:S132-S133	Inne Abstrakt konferencyjny
46.	Pagan FL, Isaacson S, Ondo W. Apomorphine improves early morning motor function: Interim analysis of secondary endpoints in the AM-IMPAKT trial. Mov Disord 2014;29:S257-S258	Inne Abstrakt konferencyjny
47.	Petit H, Vernerssch P, Caparros-Lefebvre D. [Subcutaneous apomorphine in major motor oscillations of parkinsonian patients]. Presse Med 1992 Feb 1;1992 Feb 1;21(4):172	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
48.	Pirtosek Z, Merello M, Carlsson A, Stem G. Preclamol and parkinsonian fluctuations. Clin Neuropharmacol 1993 Dec;1993 Dec;16(6):550-4	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
49.	Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease in 20 patients. Neurology 1991; 41: 172-173	Inne Abstrakt konferencyjny
50.	Poewe W, Kleedorfer B, Gerstenbrand F, Oertel W. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. Lancet 1988 Apr 23;1988 Apr 23;1(8591):943	Inne List
51.	Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Benke T, Gasser T, Oertel W. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. Lancet 1989 May 13;1989 May 13;1(8646):1084-5	Inne List

52.	Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. <i>Adv Neurol</i> 1993;1993;60:656-9	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
53.	Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Gervason CL, Jeanneau-Nicolle E. External and implanted pumps for apomorphine infusion in parkinsonism. <i>Acta Neurochir Suppl (Wien)</i> 1993;1993;58(Wien):48-52	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
54.	Pollak P, Champay AS, Gaio JM, Hommel M, Benabid AL, Perref J. [Subcutaneous administration of apomorphine in motor fluctuations in Parkinson's disease]. <i>Rev Neurol (Paris)</i> 1990;1990;146(Paris):116-22	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
55.	Pollak P, Champay AS, Hommel M, Perref JE, Benabid AL. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1989 Apr;1989 Apr;52(4):544	Inne List
56.	Pollak P, Gaio JM, Hommel M, Pellat J, Perref J, Chateau R. [Modification of extrapyramidal signs by apomorphine associated with various dopaminergic antagonists]. <i>Rev Neurol (Paris)</i> 1982;1982;138(Paris):409-13	Interwencja Brak optymalizacji dawki
57.	Pollak P, Mallaret M, Gaio JM, Hommel M, Perref J. Blood pressure effects of apomorphine and domperidone in parkinsonism. <i>Adv Neurol</i> 1987;1987;45:263-6	Interwencja Apomorfiną we wstrzyknięciach
58.	Pot C, Opplinger R, Castillo V, Coeytaux A, Hauser C, Burkhard PR. Apomorphine-induced eosinophilic panniculitis and hypereosinophilia in Parkinson disease. <i>Neurology</i> 2005 Jan 25;2005 Jan 25;64(2):392-3	Metodyka Opis przypadku
59.	Rascol O, Azulay JP, Blin O, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Cesaro P, et al. Orodispersible sublingual pinbedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. <i>Mov Disord</i> 2010 Feb 15;2010 Feb 15;25(3):368-76	Interwencja Apomorfiną we wstrzyknięciach
60.	Ray-Chaudhuri K, Abbott RJ, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for parkinsonian patients with psychiatric side effects on oral treatment. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1991 Apr;1991 Apr;54(4):372-3	Inne List
61.	Rodriguez M, Lera G, Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Motor response to apomorphine and levodopa in asymmetric Parkinson's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1994 May;1994 May;57(5):562-6	Populacja Populacja mieszana, brak możliwości wyodrębnienia wyników
62.	Ruggieri S, Stocchi F, Carta A, Agnoli A. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. <i>Lancet</i> 1989 Mar 11;1989 Mar 11;1(8637):566	Inne List
63.	Scarzella L, Delsedime M, Ferrero B, Giangrandi C, Priano L, Rizzone M, et al. Apomorphine SC treatment in parkinsonian patients with long-term L-dopa syndrome during L-dopa drug holiday. <i>J Neural Transm Suppl</i> 1995;1995;45:163-70	Interwencja Brak optymalizacji dawki
64.	Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. <i>Mov Disord</i> 1999 Mar;1999 Mar;14(2):252-5	Interwencja Apomorfiną we wstrzyknięciach
65.	Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M. Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients. <i>Int J Clin Pract</i> 2004 Nov;2004 Nov;58(11):1028-32	Interwencja Interwencja mieszana, brak możliwości wyodrębnienia wyników dla APO-CSI
66.	Sloty PJ, Wille C, Kinfe TM, Vesper J. Continuous perioperative apomorphine in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. <i>Br J Neurosurg</i> 2013 Sep 27;2013	Interwencja Apomorfiną przedoperacyjnie
67.	Stanzione P, Traversa R, Pierantozzi M, Sempri R, Loberi M, Peppe A, et al. SEPs N30 amplitude in Parkinson's disease and in pharmacologically induced rigidity: Relationship with the clinical status. <i>Eur J Neurol</i> 1997;4(1):24-38	Populacja Brak informacji o fluktuacjach i wcześniejszym leczeniu
68.	Steiger MJ, Quinn NP, Marsden CD. The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease. <i>J Neurol</i> 1992 Aug;1992 Aug;239(7):389-93	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
69.	Stibe C, Lees A, Stern G. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations. <i>Lancet</i> 1987 Apr 11;1987 Apr 11;1(8537):871	Inne List
70.	Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. <i>Lancet</i> 1988 Feb 20;1(8582):403-6	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
71.	Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, et al. Apomorphine and lisuride infusion. A comparative chronic study. <i>Adv Neurol</i> 1993;1993;60:653-5	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
72.	Stocchi F, Farina C, Nordera G, Ruggieri S. Implantable venous access system for apomorphine infusion in complicated Parkinson's disease. <i>Mov Disord</i> 1999 Mar;1999 Mar;14(2):358	Interwencja Apomorfiną podawana dożylnie
73.	Strian F, Micheler E, Benkert O. Tremor inhibition in Parkinson Syndrome after apomorphine administration under L-dopa and decarboxylase-inhibitor basic therapy. <i>Pharmakopsychiatrie Neuro Psychopharmakologie</i> 1972;5:198-205	Interwencja Apomorfiną podawana doustnie i dożylnie
74.	Struppler A, Von Ut. [Studies of mechanism of action of apomorphine on Parkinson's tremor]. <i>Z Klin Med</i> 1953;1953;152(1-2):46-57	Interwencja Apomorfiną podawana domięśniowo
75.	Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Onofri M. Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease. <i>Neurol Sci</i> 2003 Oct;2003 Oct;24(3):219-20	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
76.	Todorova A, Martinez-Martin P, Martin A, Rizos A, Reddy P, Chaudhuri KR. Daytime apomorphine infusion combined with transdermal Rotigotine patch therapy is tolerated at 2 years: A 24-h treatment option in Parkinson's disease. <i>Basal Ganglia</i> 2013;3(2):127-30	Interwencja Apomorfiną w skojarzeniu z lekiem nierefundowanym (rotygotyna)
77.	Vaamonde J, Flores JM, Weisser R, Ibanez R, Obeso JA. The duration of the motor response to apomorphine boluses is conditioned by the length of a prior infusion in Parkinson's disease. <i>Mov Disord</i> 2009 Apr 15;2009 Apr 15;24(5):762-5	Interwencja Apomorfiną w krótkich wlewach – (po 30, 60 i 90 min.)
78.	Valero-Merino C. Apomorphine pumps: Their advantages. <i>Revista de Neurologia</i> 2010;50(SUPPL. 1):S45-S47	Metodyka Badanie wtórne, publikacja w języku hiszpańskim
79.	van Hilten JJ, Wagemans EA, Ghafoerkhan SF, van LT. Movement characteristics in Parkinson's disease:	Populacja

	determination of dopaminergic responsiveness and threshold. Clin Neuropharmacol 1997 Oct;19(7):402-8	Nie u wszystkich pacjentów występowały fluktuacje ruchowe
80.	van Laar T, Neef C, Danhof M, Roon KI, Roos RAC. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. Mov Disord 1996;11(6):633-8	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach i podjęzykowo
81.	van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. Parkinsonism Relat Disord 2010 Jan;16(1):71-2	Inne List
82.	Verhagen Metman L, Locatelli ER, Bravi D, Mouradian MM, Chase TN. Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications. Neurology 1997;48(2):369-72	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach
83.	Vermersch P, Mounier-Vehier F, Caron J, Salomez JL, Petit H. Severe oedema after subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. Lancet 1989 Sep 30;193(9206):802	Inne List
84.	Wagner M, Kleedorfer B, Poewe W, Gerstanbrand. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with subcutaneous apomorphine. New Trends Clin Neuropharmacol 1989;3(2):94	Publikacja niedostępna
85.	Wenning GK, Bosch S, Luginger E, Wagner M, Poewe W. Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease. Adv Neurol 1999; 80:545-8	Metodyka Brak grupy kontrolnej i <20 leczonych APO-CSI
86.	Wenzel K, Homann CN, Fabbrini G, Colosimo C. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2014;14(7):833-43	Metodyka Badanie wtórne – przegląd niesystematyczny
87.	Winge K, Nielsen KK. Bladder dysfunction in advanced Parkinson's disease. NeuroUrol Urodyn 2012 Nov;31(8):1279-83	Populacja Brak danych o występowaniu fluktuacji ruchowych (nieprecyzyjny opis populacji); brak punktów końcowych predefiniowanych w poszerzonej analizie skuteczności praktycznej i <20 leczonych APO-CSI
88.	Wojtecki L, Sudmeyer M, Schnitzler A. Multiple subcutaneous abscesses and necroses due to apomorphine pump treatment. Parkinsonism Relat Disord 2012 Sep;27(9):1002	Inne List
89.	Zijlmans JC, Debilly B, Rascol O, Lees AJ, Durif F. Safety of entacapone and apomorphine coadministration in levodopa-treated Parkinson's disease patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Mov Disord 2004 Sep;19(9):1006-11	Interwencja Apomorfina we wstrzyknięciach +/- entakapon

* Pogrubioną czcionką podano przyczynę wykluczenia z analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych); w dodatkowym komentarzu – również przyczynę wykluczenia z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej/bezpieczeństwa lub przeglądu badań wtórnych, o ile publikację rozważano na tym etapie selekcji

17.5. Ocena wiarygodności wg klasyfikacji AOTM

Poziom wiarygodności wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (badania pierwotne)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu	Badania włączone do analizy klinicznej
Badanie eksperymentalne	I IA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją	-
	I IB	Poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z pseudorandomizacją	-
	I IC	Poprawnie zaprojektowana próba kliniczna bez randomizacji	-
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	Di Rosa 2003, Alegret 2004, De Gaspari 2006
	III C	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną	-
	III D	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	EUROPAR 2011
	III E	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)	-
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest	Garcia-Ruiz 2008, Rambour 2014, Tyne 2004, Manson 2002, Sixel-Döring 2011, Stocchi 2001,

			<i>Pinter 1998, Pietz 1998, Drapier 2012, Hughes 1993, Frankel 1990</i>
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest	<i>Elia 2012*</i>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów	-
	IVD	Opis przypadku	-
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów	-

* Badanie polegało na porównaniu 2 serii przypadków typu *posttest*

17.6. Ocena jakości badań kohortowych w skali NOS

Zastosowano arkusz oceny badań kohortowych dostępny na stronie *Ottawa Hospital Research Institute*: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Dostęp w dniu 24.03.2013]

Ocena jakości badania *Alegret 2004*

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Selekcja		
1. Reprezentatywność kohorty narażonej (oceniana interwencja)	1/1	Częściowa reprezentatywność (wyselekcjonowani pacjenci z listy oczekujących)
2. Selekcja kohorty nienarażonej (interwencja kontrolna)	1/1	Pacjenci z tej samej listy oczekujących, wybrani na podstawie tych identycznych kryteriów włączenia
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	Wysoka – badanie prospektywne
4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	W badaniu porównano wartości wyjściowe w końcowym i oceniono zmianę w okresie obserwacji
Porównywalność		
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	0/2	Nie stosowano żadnych metod kontroli czynników zakłócających
Wyniki		
6. Ocena wyniku	1/1	Ocena prospektywna
7. Okres obserwacji	1/1	Wystarczający do oceny poprawy kontroli fluktuacji ruchowych
8. Kompletność obserwacji	0/1	Znaczny stopień utraty pacjentów z obserwacji w grupie APO-CSI (>20%) – możliwy wpływ na wyniki
SUMA	5/9	

Ocena jakości badania De Gaspari 2006

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Selekcja		
1. Reprezentatywność kohorty narażonej (oceniata interwencją)	1/1	Częściowa reprezentatywność (selekcja z grupy osób długotrwale leczonych w ośrodku)
2. Selekcja kohorty nienarażonej (interwencja kontrolna)	1/1	Selekcja z tej samej populacji pacjentów ośrodka, na podstawie tych samych kryteriów włączenia
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	Wysoka – badanie prospektywne
4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	W badaniu porównano wartości wyjściowe w końcowym i oceniono zmianę w okresie obserwacji
Porównywalność		
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	Kohorty dopasowano pod względem czasu trwania choroby i ciężkości powikłań ruchowych
Wyniki		
6. Ocena wyniku	1/1	Ocena prospektywna
7. Okres obserwacji	1/1	Wystarczający do oceny poprawy kontroli fluktuacji ruchowych
8. Kompletność obserwacji	0/1	W 1. roku obserwacji uwzględniono wyniki wszystkich pacjentów ale w 5. roku znaczna (>20%) utrata pacjentów z grupy APO-CSI – możliwy wpływ na wyniki
SUMA	8/9	

Ocena jakości badania Di Rosa 2003

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Selekcja		
1. Reprezentatywność kohorty narażonej (oceniata interwencją)	1/1	Częściowa reprezentatywność (selekcja z populacji pacjentów ośrodka)
2. Selekcja kohorty nienarażonej (interwencja kontrolna)	1/1	Selekcja z tej samej populacji pacjentów ośrodka, na podstawie tych samych kryteriów włączenia
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	Wysoka – badanie prospektywne

4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	W badaniu porównano wartości wyjściowe w końcowym i oceniono zmianę w okresie obserwacji
Porównywalność		
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	0/2	Nie stosowano żadnych metod kontroli czynników zakłócających
Wyniki		
6. Ocena wyniku	1/1	Ocena prospektywna, z zaślepieniem oceniającego
7. Okres obserwacji	1/1	Wystarczający do oceny poprawy kontroli fluktuacji ruchowych
8. Kompletność obserwacji	1/1	Utrata z obserwacji <20% w każdej z grup; opisano przyczyny
SUMA	7/9	

Ocena jakości badania *EUROPAR 2011*

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Selekcja		
1. Reprezentatywność kohorty narażonej (ocenił interwencja)	1/1	Wysoki poziom reprezentatywności, próba z rzeczywistej populacji pacjentów, brak restrykcyjnych kryteriów włączenia
2. Selekcja kohorty nienarażonej (interwencja kontrolna)	0/1	Grupę kontrolną złożono z pacjentów, u których nie refundowano apomorfiny, co sugeruje, że pochodzili oni z innych krajów/regionów i ośrodków niż pacjenci leczeni apomorfiną – te różnice, z uwagi na możliwe inne systematyczne rozbieżności w standardach opieki pomiędzy porównywanymi grupami, mogły wpłynąć na wyniki
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	0/1	Brak szczegółowych informacji o źródłach danych
4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	W badaniu porównano wartości wyjściowe w końcowym i oceniono zmianę w okresie obserwacji
Porównywalność		
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	0/2	Nie stosowano żadnych metod kontroli czynników zakłócających

Wyniki		
6. Ocena wyniku	0/1	Brak szczegółowych informacji o źródłach danych
7. Okres obserwacji	1/1	Przeciętny czas obserwacji był wystarczający do oceny poprawy kontroli fluktuacji ruchowych
8. Kompletność obserwacji	0/1	Nie podano informacji o pacjentach utraconych z obserwacji
SUMA	3/9	

17.7. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały): Data:

Badanie: Wynik oceny jakości (skala): Podtyp AOTM:			
Populacja		Interwencja	
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
			Punkty końcowe

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

17.8. Zestawienie publikacji włączonych do analizy własnej i opublikowanych przeglądów

Zestawienie badań dla APO-CSI, włączonych do opublikowanych przeglądów systematycznych i/lub analizy własnej

Przeгляд→ /Publikacja z badania pierwotnego	Analiza własna	Volkman 2013	MDS 2013	Clarke 2009	NCC 2006	Deleu 2004	Levine 2003	Uwagi dotyczące włączenia publikacji do analizy własnej albo przyczyny wykluczenia	Referencje
Badania z grupą kontrolną									
Alegret 2004	✓	✓						Włączona do przeglądu systematycznego	Alegret M, Valdeorriola F, Marti M, Pilleri M, Junque C, Rumia J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. <i>Mov Disord.</i> 2004; 2004 Dec;19:1463-1469
Antonini 2007	✓							Włączona do przeglądu systematycznego; publikacja z badania <i>De Gaspari 2006</i>	Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2007 Sep;13 Suppl:S24-S28
Antonini 2011	✓	✓						Włączona do przeglądu systematycznego; publikacja z badania <i>De Gaspari 2006</i>	Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. <i>J Neurol.</i> 2011 Apr;258:579-585
De Gaspari 2006	✓	✓		✓				Włączona do przeglądu systematycznego	De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, Morgante L, Mariani CB, Sganzerla E, Pezzoli G, Antonini A. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. <i>J.Neurol.Neurol.Psychiatry</i> 2006; 77:450-453

Przeгляд / Publikacja z badania pierwotnego.	Analiza Własna	Volkmann 2013	MDS 2013	Clarke 2009	NCC 2006	Deleu 2004	Levine 2003	Uwagi dotyczące włączenia publikacji do analizy własnej albo przyczyny wykluczenia	Referencje
Di Rosa 2003	✓	✓						Włączona do przeglądu systematycznego	Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di BL, Tetto A, Basile G, Imbesi D, La SP, Di RG, Morgante L. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. <i>Neurol Sci.</i> 2003; 2003 Oct;24:174-175
Elia 2012	✓	✓						Włączona do przeglądu systematycznego	Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. <i>Eur J Neurol.</i> 2012; 2012 Jan;19:76-83
Martinez-Martin 2011	✓							Włączona do przeglądu systematycznego; publikacja z badania EUROPAR 2011	Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, Todorova A, Naidu Y, Tiuk S, Chandiramani C, Martin A, Chaudhuri KR. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. <i>J Parkinsons Dis.</i> 2011; 2011;1:197-203
Morgante 2004	✓	✓						Włączona do przeglądu systematycznego; publikacja z badania Di Rosa 2003	Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, Di RE, Martino G, Marconi R, La SP, Nicita-Mauro V, Di Rosa AE. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. <i>Arch Gerontol Geriatr Suppl.</i> 2004;291-296
Stocchi 1993						✓	✓	Przyczyny wykluczenia: niewłaściwy komparator (wykluczenie z przeglądu systematycznego) i <20 leczonych APO-CSI (wykluczenie z analizy skuteczności praktycznej)	Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, Ruggieri S. Apomorphine and lisuride infusion. A comparative chronic study. <i>Adv Neurol.</i> 1993;60:653-5

Przegląd / Publikacja z badania pierwotnego.	Analiza Własna	Volkmann 2013	MDS 2013	Clarke 2009	NCC 2006	Deleu 2004	Levine 2003	Referencje	
								Uwagi dotyczące włączenia publikacji do analizy własnej albo przyczyny wykluczenia	
Badania bez grupy kontrolnej									
Colzi 1998		✓	✓		✓	✓		Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 May;64(5):573-6
Drapier 2012	✓							Włączona do analiz poszerzonych	Drapier S, Gillioz AS, Leray E, Péron J, Rouaud T, Marchand A, Vérin M. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18(1):40-4
Ellis 1997		✓						Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Ellis C, Lemmens G, Parkes JD, Abbott RJ, Pye IF, Leigh PN, Chaudhuri KR. Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment. Parkinsonism Relat Disord. 1997 Apr;3(2):103-7
Frankel 1990	✓		✓		✓	✓		Włączona do analiz poszerzonych	Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Feb;53(2):96-101
Gancher 1995					✓			Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. Mov Disord. 1995 Jan;10(1):37-43
Garcia Ruiz 2008	✓	✓		✓				Włączona do analiz poszerzonych	García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, et. al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. Mov Disord. 2008 Jun 15;23(8):1130-6
Hughes 1993	✓	✓	✓		✓	✓		Włączona do analiz poszerzonych	Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernandez W, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. Mov Disord. 1993 Apr;8(2):165-70
Kaňovský 2002					✓	✓		Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Kanovský P, Kubová D, Bares M, Hortová H, Streitová H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. Mov Disord. 2002 Jan;17(1):188-91

Przeгляд / Publikacja z badania pierwotnego.	Analiza Własna	Volkmann 2013	MDS 2013	Clarke 2009	NCC 2006	Deleu 2004	Levine 2003	Uwagi dotyczące włączenia publikacji do analizy własnej albo przyczyny wykluczenia	Referencje
Katzenschlager 2005	✓	✓		✓	✓			Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. <i>Mov Disord.</i> 2005 Feb;20(2):151-7
Manson 2002	✓	✓			✓	✓		Włączona do analiz poszerzonych	Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. <i>Mov Disord.</i> 2002 Nov;17(6):1235-41
Pietz 1998	✓	✓		✓	✓	✓		Włączona do analiz poszerzonych	Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 1998 Nov;65(5):709-16
Pinter 1998	✓			✓				Włączona do analiz poszerzonych	Pinter MM, Hellscher RJ, Mundsparger N, Binder H. Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease. <i>J Neural Transm.</i> 1998;105(10-12):1237-44
Poewe 1993						✓		Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bösch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. <i>Adv Neurol.</i> 1993;60:656-9
Rambour 2014	✓							Włączona do analiz poszerzonych	Rambour M, Moreau C, Salleron J, Devos D, Kreisler A, Mutez E, Simonin C, Annic A, Dujardin K, Destée A, Defebvre L. Le traitement par apomorphine en perfusion continue sous-cutanée dans la maladie de Parkinson: analyse rétrospective d'une série de 81 patients. <i>Rev Neurol (Paris).</i> 2014 Mar;170(3):205-15
Sixel-Döring 2011	✓							Włączona do analiz poszerzonych	Sixel-Döring F, Klinke H, Hahn K, Ebersbach G, Odin P, Trenkwalder C. Apomorphin zur subkutanen Dauerinfusion bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson: Effektivität, Verträglichkeit und Patientenzufriedenheit im Langzeitverlauf. <i>Aktuelle Neurologie</i> 2011; 38 (Suppl. 1):S27-S33
Stibe 1988						✓		Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. <i>Lancet.</i> 1988 Feb 20;1(8582):403-6

Przegląd / Publikacja z badania pierwotnego.	Analiza własna	Volkman 2013	MDS 2013	Clarke 2009	NCC 2006	Deleu 2004	Levine 2003	Uwagi dotyczące włączenia publikacji do analizy własnej albo przyczyny wykluczenia	Referencje
Stocchi 2001	✓	✓			✓	✓		Włączona do analiz poszerzonych	Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. <i>Neurol Sci.</i> 2001 Feb;22(1):93-4
Tyne 2004	✓	✓						Włączona do analiz poszerzonych	Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. <i>J Neurol.</i> 2004 Nov;251(11):1370-4
Van Laar 2010								Przyczyna wykluczenia: brak publikacji pełnotekstowej (list)	van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2010 Jan;16(1):71-2
Wenning 1999						✓		Przyczyna wykluczenia: <20 leczonych APO-CSI	Wenning GK, Bösch S, Lugging E, Wagner M, Poewe W. Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease. <i>Adv Neurol.</i> 1999;80:545-8