



Instytut Arcana
ul. Piłk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 6038



***APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych
wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji
ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane
przez stosowanie doustnych leków
przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą
Parkinsona***

- analiza kliniczna





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

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

Raport wykonano na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY	7
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	10
4. METODYKA	17
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
4.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	19
4.3. Metody identyfikacji badań	21
4.3.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	21
4.3.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	22
4.3.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	24
4.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	26
4.5. Ocena jakości danych	27
4.5.1. Wiarygodność wewnętrzna	27
4.5.2. Wiarygodność zewnętrzna	27
4.6. Analiza ilościowa	28
4.6.1. Parametry efektywności klinicznej	28
4.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	28
4.6.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich	29
4.6.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	30
5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH	31
5.1. Włączone badania	31
5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	36
5.3. Charakterystyka interwencji	40
5.1. Analizowane punkty końcowe	46
5.2. Heterogeniczność	52
5.3. Skuteczność kliniczna	55
5.3.1. Czas trwania stanów <i>off</i> i <i>on</i>	55
5.3.2. Liczba stanów <i>off</i>	58
5.3.3. Wystąpienie stanu <i>on</i>	62
5.3.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	63
5.3.5. Nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych	64
5.3.5.1. Ocena w skali UPDRS	64
5.3.5.2. Ocena w skali Columbia	68
5.3.5.3. Ocena pacjentów z użyciem testu WSST	69
5.3.5.4. Ocena w skali <i>hand-tapping</i>	71
5.3.6. Nasilenie dyskinez	71
5.3.7. Jakość życia	73

5.3.8.	Redukcja dawki lewodopy	73
5.3.9.	Ocena zgodnie z <i>global clinical impressions</i>	74
5.4.	Bezpieczeństwo	75
5.4.1.	Zgony.....	75
5.4.2.	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	75
5.4.3.	Nudności.....	77
5.4.1.	Zawroty głowy	80
5.4.1.	Ziewanie	81
5.4.1.	Senność lub ospałość	82
5.4.1.	Niedociśnienie ortostatyczne	83
5.4.1.	Wodnisty wyciek z nosa	84
5.4.1.	Pozostałe zdarzenia niepożądane	85
6.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ	87
6.1.	Uwzględnione badania	87
6.2.	Wyniki	92
7.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	95
7.1.	Cel i zakres analizy bezpieczeństwa	95
7.2.	Badania bez grup kontrolnych	96
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL APO-go PEN	105
7.3.1.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	107
7.3.2.	Środki ostrożności dotyczące stosowania oraz specjalne grupy pacjentów [33]	108
7.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA	109
7.5.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA	111
7.6.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL	112
7.7.	PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>) [34]	112
8.	PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH	114
9.	PODSUMOWANIE.....	124
10.	WNIOSKI.....	130
11.	OGRANICZENIA	133
12.	DYSKUSJA	135
13.	ZAŁĄCZNIKI	139
13.1.	Strategie wyszukiwania	139
13.2.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	141
13.3.	Klasyfikacja doniesień naukowych.....	142
13.4.	Opis arkusza Jadad	143
13.5.	Formularze ekstrakcji danych	147
13.5.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	147
13.5.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	148

13.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	149
13.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	150
13.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	151
13.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	152
14. PIŚMIENICTWO	153
14.1. Metodyka	153
14.2. Badania włączone do przeglądu badań wtórnych.....	153
14.3. Badania włączone do analizy głównej.....	154
14.4. Analiza skuteczności praktycznej	155
14.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	155
14.6. Dyskusja	156
14.7. Badania wyłączone z analizy głównej	157
14.7.1. Nieadekwatna populacja.....	157
14.7.2. Metodyka - brak randomizacji/brak adekwatnej grupy kontrolnej/wielkość próby <20 pts	157
14.7.3. Nieadekwatna interwencja	159
14.7.4. Typ publikacji - abstrakt konferencyjny/list	162
14.7.5. Język publikacji	164
15. SPIS TABEL	165
16. SPIS WYKRESÓW	168

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie strategii wyszukiwania• Selekcja badań do analizy• Przeszukiwanie baz danych• Metodyka• Ekstrakcja danych• Analiza wyników• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa• Analiza skuteczności praktycznej• Streszczenie i wnioski
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie strategii wyszukiwania• Selekcja badań do analizy• Przeszukiwanie baz danych• Metodyka• Ekstrakcja danych
██████████	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 Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APO-PEN	apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych
APD	analiza problemu decyzyjnego
b.d.	brak danych
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChP	choroba Parkinsona (<i>Parkinson disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
cz.	część
d	dzień/doba
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ITT	analiza pacjentów w grupach zgodnych z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MD	średnia zmiana; różnica średnich zmian (ang. <i>mean difference</i>)
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>

N	Liczba osób w badanej grupie
n	Liczba osób w grupie, u których wystąpił oceniany punkt końcowy
NCCC	<i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions</i>
n.d.	nie dotyczy
NNT	liczba pacjentów, którą należy leczyć aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek ocenianego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat; Number Needed to be Treated</i>)
OTD	zoptymalizowana terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.o.	doustnie (łac. <i>per os</i>)
pts	pacjenci/pacjentów
PL	placebo
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
s.c.	podskórnym (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	błąd standardowy (ang. <i>standard error of the mean</i>)
UPDRS	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WSST	<i>Webster step-seconds test</i>

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych (APO-PEN) 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 refundowanej technologii alternatywnej tj. komparatora stanowiącego aktualną praktykę kliniczną, która zostanie częściowo zastąpiona leczeniem APO-PEN -

optymalnej terapii doustnej (OTD). W badaniach klinicznych do OTD mogło być dodane placebo.

Dla analizowanego porównania przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych, reprezentujących najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych. Ponadto analizę poszerzono o dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-PEN oraz przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* i Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect 2.6.8.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH

Włączone badania

Na podstawie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 6 badań typu RCT (*van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*), z podwójnym zaślepieniem, w których porównywano apomorfina jako terapię dodaną, w powtarzalnych wstrzyknięciach s.c. z placebo, u pacjentów kontynuujących stosowanie optymalnej terapii doustnej (OTD).

Włączone badania znacznie różniły się wielkością próby, jak i długością okresu obserwacji. W badaniu *van Laar 1993* analizowano 5, natomiast w pozostałych badaniach pomiędzy 22-32 pacjentów z ChP, u których występowały niedostatecznie kontrolowane fluktuacje ruchowe. Okres obserwacji włączonych do analizy badań obejmował jeden dzień (*Pfeiffer 2007*) do 8 tygodni (*Østergaard 1995*).

We wszystkich badaniach bezpośrednio porównano efektywność kliniczną apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach podskórnych, w indywidualnie zoptymalizowanej dawce z placebo, przy jednoczesnej kontynuacji u wszystkich pacjentów (stosujących apomorfina lub placebo) dotychczas otrzymywanego leczenia konwencjonalnego (lewodopa i inne leki przeciwparkinsonowe), które mogło być modyfikowane w celu osiągnięcia jak najlepszego efektu terapeutycznego.

W badaniach włączonych do porównania oceniano wpływ apomorfiny na nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych – jednak z zastosowaniem różnych skal/wskaźników, sposobów przedstawienia wyników. W większości badań oceniano występowanie/czas trwania/nasilenie stanów *off* lub stanów *on*, w trzech

badaniach analizowano także występujące u pacjentów dyskinezy.

W każdym z badań w ocenie wyników stosowano zwalidowane skale i inne metody oceny zalecane do stosowania w populacji pacjentów z ChP przez *International Parkinson and Movement Disorder Society*.

Ze względu na różnice w długości okresów obserwacji, sposobu oceny i przedstawienia wyników ilościową metaanalizę wyników przeprowadzono jedynie w ocenie bezpieczeństwa dla dwóch badań o 1-dniowym okresie obserwacji (*Pfeiffer 2007, Rascol 2010*).

Wyniki

Kontrola objawów i fluktuacji ruchowych

Na podstawie wyników badań *Dewey 2001* i *Østergaard 1995* wykazano, że APO-PEN wykazuje istotną statystycznie przewagę nad OTD pod względem skracania czasu trwania stanów *off*. Redukcja czasu trwania stanu *off* w grupie APO-PEN wyniosła 2 godziny przy jednoczesnym braku różnic w grupie komparatora – różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść APO-PEN ($p < 0,02$). W ocenie pacjentów czas trwania stanu *off* skrócił się o 167 minut (95%CI: -231; -103) wśród stosujących APO-PEN w porównaniu do OTD ($p < 0,0001$), natomiast w ocenie personelu medycznego o 313 minut (95%CI: -469; -156, $p < 0,002$).

Zgodnie z wynikami badania *Rascol 2010* i *Hattori 2014* podanie APO-PEN istotnie częściej niż placebo powodowało przejście pacjenta do stanu *on*. Wartości ilorazu szans obliczone na podstawie wyników badań *Rascol 2010* [OR=79,75 (95% CI: 9,19; 3399,03)] i *Hattori 2014* [OR=38,33 (95% CI: 6,97; 252,00)] są istotne statystycznie i wskazują, że szansa wystąpienia stanu *on* po podaniu apomorfiny jest wielokrotnie wyższa niż po zastosowaniu samej OTD z placebo. Wartość NNT=2 (95% CI: 2; 3) wskazuje, że wykazana korzyść jest istotna klinicznie. Stosowanie APO-PEN skutkowało również wydłużeniem czasu trwania stanu *on* o 54 minuty w porównaniu do wartości wyjściowej przy jednoczesnym braku zmiany czasu trwania stanu *on* w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść APO-PEN ($p = 0,0011$). Zgodnie z wynikami wszystkich

badaniach włączonych do analizy głównej, w których różnicę pomiędzy APO-PEN a placebo testowano statystycznie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących OTD w porównaniu do pacjentów otrzymujących apomorfinę.

Stosowanie apomorfiny było istotnie częściej związane z przerwaniem stanu *off* w porównaniu do grupy kontrolnej (95% vs 23% przerwanych stanów *off*, $p < 0,001$, *Dewey 2001*), jednakże nie z redukcją liczby stanów *off*. Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w badaniu *Østergaard 1995* liczba stanów *off* istotnie zwiększyła się w grupie APO-PEN w porównaniu do OTD – w ocenie pacjentów wzrosła o 34% ($p < 0,02$).

Nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych oceniano w oparciu o skalę UPDRS (część III – *motor score*), test WSST oraz *hand-tapping*.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy głównej, w których oceniano nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych w skali UPDRS (*motor score*, cz. III) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść APO-PEN w porównaniu z komparatorem. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w pierwszej fazie badania *Dewey 2001* stosowanie apomorfiny skutkowało istotnie większą poprawą w ocenie funkcji motorycznych mierzonych skalą UPDRS w porównaniu ze stosowaniem placebo (62% vs 1%, $p < 0,001$). Różnica średnich zmian liczby punktów w skali UPDRS wynosi 17,1 (95% CI: -22,3; -11,9) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść apomorfiny ($p < 0,001$, *Rascol 2010*). Zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu *Pfeiffer 2007* stosowanie apomorfiny istotnie redukuje zaburzenia funkcji ruchowych w porównaniu do placebo (redukcja liczby punktów w porównaniu do wartości wyjściowych dla APO-PEN vs PL: -24,2 vs -7,4, $p < 0,0001$). W badaniu *Hattori 2014* podanie apomorfiny istotnie zredukowało zaburzenia funkcji ruchowych występujące w stanie *off* względem placebo, o 22,1 punktu (95% CI: 16,4; 27,8) więcej. Wyniki badań wskazują, że efekt apomorfiny utrzymuje się przeciętnie do co najmniej 40 minut, ale nie w 90 minut po podaniu leku. Analiza liczby punktów uzyskanych w skali UPDRS przez pacjentów analizowanych w badaniu *Pfeiffer 2007* w 90 minut po podaniu leków wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami APO-PEN i OTD ($p = 0,8751$).

W ocenie nasilenia zaburzeń funkcji ruchowych ocenianych testem WSST we wszystkich analizowanych w badaniu Pfeiffer 2007 punktach czasowych (7,5; 10; 15; 20 oraz 40 minut po podaniu dawki leku) uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść apomorfiny w porównaniu do placebo. Również zgodnie z wynikami badania Dewey 2001 stosowanie apomorfiny skutkowało istotną statystycznie poprawą w ocenie funkcji ruchowych mierzonych zarówno testem WSST, jak i skalą *hand-tapping* w porównaniu do OTD ($p < 0,001$).

Oceny dyskinez dokonano w trzech badaniach włączonych do analizy głównej – w dwóch badaniach raportowano nasilenie dyskinez u pacjentów stosujących APO-PEN w porównaniu do komparatora w 10 i 20 minut po podaniu analizowanych leków (odpowiednio: $p = 0,0021$ i $p < 0,0001$) (Pfeiffer 2007) oraz wydłużenie czasu trwania dyskinez o 35% w grupie pacjentów stosujących apomorfineę (Østergaard 1995), natomiast w badaniu Dewey 2001 odnotowano istotne statystyczne różnice w nasileniu dyskinez na korzyść grupy placebo w pierwszej fazie badania ($p < 0,001$) oraz brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w drugiej fazie badania ($p = 0,81$).

Zdarzenia niepożądane

Przeprowadzona w oparciu o włączone do analizy głównej badania RCT analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

pomiędzy analizowanymi grupami (Dewey 2001: OR=0,71 (95% CI: 0,01; 10,68); metaanaliza badań Pfeiffer 2007, Rascol 2010: OR=1,30 (95% CI: 0,57; 2,96; $p = 0,6834$).

Nie odnotowano również statystycznie istotnych różnic w częstości występowania nudności, zawrotów głowy, ziewania, niedociśnienia ortostatycznego, wodnistego wycieku z nosa, zdarzenia niepożądanego w miejscu iniekcji, dyskinez, bólu w klatce piersiowej lub dusznicy bolesnej, halucynacji/splątania, obrzęku kończyn oraz pogorszenia objawów ChP pomiędzy APO-PEN a analizowanym komparatorem.

Niespójne wyniki uzyskano dla senności/ospałości – zgodnie z wynikami badania Dewey 2001 szansa wystąpienia ww. zdarzenia niepożądanego nie różni się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (OR=10,56 (95%CI: 0,75; ∞)), natomiast obliczony w oparciu o wyniki badania Pfeiffer 2007 iloraz szans wynosi 12,60 (95%CI: 1,20; 132,25) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść placebo.

W dwóch badaniach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia innym niż łagodny (Pfeiffer 2007, Rascol 2010), w jednym (Hattori 2014) – odnotowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, natomiast w pozostałych badaniach podkreślono, iż zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.

ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 5 badań bez grupy kontrolnej, w większości obserwacyjnych (Frankel 1990, Steiger 1992, Hughes 1993, Pietz 1998, Trosch 2008) (3 prospektywne, 2 retrospektywne), w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów. Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 163 (od 24 do 51) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, leczonych APO-PEN z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Leczenie APO-PEN i obserwację pacjentów prowadzono długookresowo, od średnio 6-42 miesięcy.

Do analizy włączono wyniki w zakresie czasu trwania

stanów *off*, oceny sprawności ruchowej w UPDRS cz. III, nasilenia dyskinez oraz dawek leków przeciwparkinsonowych.

Ze względu na różny sposób przedstawienia wyników nie przeprowadzono ilościowej syntezy danych poprzez przeprowadzenie metaanalizy.

We wszystkich badaniach oceniających czas trwania *faz off*, długotrwałe leczenie APO-PEN związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania. Raportowana redukcja wynosiła 20,58% lub 2,6-4 godzin względem wartości wyjściowej. We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był krótki i wynosił od 7,5 do 12 minut, natomiast czas efekt terapeutyczny apomorfiny utrzymywał się przez 40 - 60 minut.

W badaniu analizującym skuteczność apomorfiny w 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazano, że wynik w skali UPDRS cz. III (ocena sprawności ruchowej), po leczeniu APO-PEN był lepszy o 10,5-15,3 punktu od wartości wyjściowych.

Nasilenie dyskinez było oceniane w trzech badaniach

- wyniki dwóch z nich wskazują na brak istotnego wpływu apomorfiny na nasilenie oraz czas trwania dyskinez, podczas gdy wyniki jednego z badań wskazują na redukcję nasilenia fluktuacji ruchowych z jednoczesnym zwiększeniem nasilenia dyskinez.

W jednym badaniu oceniano wpływ apomorfiny na stan ogólny pacjentów - stosowanie apomorfiny związane było z poprawą lub znaczącą poprawą u 75% pacjentów w ocenie pacjentów oraz 83% w ocenie personelu badawczego.

DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Badania dużych grup pacjentów

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 8 badań bez grupy kontrolnej (*Frankel 1990, Steiger 1992, Hughes 1993, Pietz 1998, Tyne 2004, Trosch 2008, LeWitt 2009, Ondo 2012*), m.in. obserwacyjnych, w tym 5 uwzględnionych również w analizie skuteczności praktycznej. W niektórych badaniach częstość zdarzeń niepożądanych podano łącznie dla populacji pacjentów leczonych apomorfina (w powtarzalnych wstrzyknięciach lub ciągłym wlewie). Łączna populacja pacjentów, dla których podano wyniki dotyczące bezpieczeństwa liczyła 857 (od 22 do 546) chorych.

Z uwagi na istotne rozbieżności w metodyce poszczególnych badań nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy wyników.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że większość raportowanych działań niepożądanych w długim okresie stosowania apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu.

Nudności i wymioty, dyskinezy, zawroty głowy, senność, halucynacje, ziewanie oraz siniaki w miejscu iniekcji to działania niepożądane najczęściej wskazywane jako związane, prawdopodobnie związane lub możliwie związane z przyjmowanym leczeniem w badaniu *LeWitt 2009*.

W dwóch badaniach raportowano pojawienie się swędzących guzków w miejscu iniekcji (*Frankel 1990, Hughes 1993*), w badaniu *Tyne 2004* skórne zdarzenia niepożądane dotyczyły 15% pacjentów, natomiast w jednym badaniu nie odnotowano żadnych reakcji w miejscu podania (*Ondo 2012*). Sinienie w miejscu iniekcji (0-18%) oraz wybroczyny (0-12%)

analizowano w trzech analizowanych badaniach. Znaczące rozbieżności pomiędzy badaniami w ocenie skórnych AEs mogą być spowodowane różnicami w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach.

Spośród neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej dwóch badaniach raportowano: halucynacje wzrokowe (0-19%), splątanie (3-4%), hiperseksualność (3-5%).

Spośród innych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano: nudności i wymioty (1-56%), ziewanie (4-47%), niedociśnienie ortostatyczne (17-36%), upadki (20-33%), nasilenie dyskinez (18-24%), senność (18-22%), zawroty głowy (8-22%), zaburzenia snu (8-13%), ból głowy (4-11%), przekrwienie błony śluzowej nosa (7-8%).

Żaden z 58 zgonów raportowanych we włączonych do analizy badaniach nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem APO-PEN.

Wśród przyczyn przerwania leczenia APO-PEN, poza zdarzeniami niepożądanymi, wymieniano brak efektu terapeutycznego, zmianę sposobu leczenia, trudności w obsłudze urządzenia dawującego apomorfina, niedostateczną skuteczność oraz utratę z okresu *follow-up*.

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 [REDACTED]

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.

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

[REDACTED]

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

PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne (w tym jeden przegląd z metaanalizą) opublikowane w latach 2004–2014, w których oceniano m.in. skuteczność i bezpieczeństwo leczenia apomorfina s.c. (z uwzględnieniem powtarzalnych wstrzyknięć) u pacjentów z rozpoznaniem ChP, w tym zaawansowanej ChP z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią.

Pomimo istotnych 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.

Dowody naukowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo APO-PEN obejmują zarówno badania RCT, jak i badania o niższym poziomie wiarygodności – badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, prospektywne i retrospektywne, opublikowane oraz dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych i są wystarczające do oceny efektywności stosowania leku u pacjentów z ChP.

Dostępne dowody naukowe jednoznacznie wskazują na skuteczność APO-PEN w kontrolowaniu objawów ChP oraz fluktuacji ruchowych, w szczególności podkreślano wpływ leku na skracanie czasu trwania stanów *off* (o 2,6-4 godziny lub o 46%, zakres 33-58% w skali dnia). APO-PEN znacząco redukuje również nasilenie zaburzeń funkcji motorycznych.

Zastosowanie APO-PEN może być związane z nasileniem odczuwania dyskinez stanu *on* - zgodnie z dostępnymi danymi po zastosowaniu apomorfiny czas w stanie *on* z dyskinezami uległ wydłużeniu o 33%, natomiast nasilenie dyskinez zwiększyło się o 14%. Analiza dostępnych doniesień naukowych wskazuje, iż apomorfina w powtarzalnych iniekcjach podskórnych pozostaje terapią eksperymentalną w leczeniu dyskinez.

Ryzyko związane ze stosowaniem APO-PEN w leczeniu pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tego leczenia jest akceptowalne (pod warunkiem stosowania domperidonu) i nie wymaga specjalnego monitorowania. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane były łagodne w nasileniu i przemijające. Do najczęściej występujących

zaliczono reakcje w miejscu iniekcji, ziewanie, dyskinezy, senność, nudności i wymioty, zawroty

głowy oraz ortostatyczne zawroty głowy, wyciek z nosa oraz reakcje neuropsychiatryczne.

WNIOSKI

Na podstawie wyników włączonych do analizy badań RCT można stwierdzić, iż apomorfina jest skuteczna w wybranej grupie pacjentów, u których choroba Parkinsona związana jest z występowaniem fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

U tych pacjentów stosowanie apomorfiny jako terapii dodanej istotnie skraca czas trwania stanów *off* w porównaniu do kontynuowania doustnego leczenia przeciwparkinsonowego (OTD). Apomorfina częściej niż terapie alternatywne pozwala na przejście chorych do stanu *on* oraz znacząco wydłuża czas trwania stanów *on*. Co ważne, zaletą apomorfiny jest krótki czas latencji - poprawa widoczna jest w krótkim czasie po podaniu leku.

Efekt apomorfiny jest istotny zarówno u pacjentów nie otrzymujących wcześniej apomorfiny (badanie Dewey 2001), jak i u pacjentów, którzy przed włączeniem do badania stosowali apomorfina przez okres przynajmniej 3 miesięcy (badanie Pfeiffer 2007). Analizowane badania wskazują na istotną zdolność apomorfiny do poprawy mobilności u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe.

U wielu pacjentów z fluktuacjami motorycznymi, u których modyfikacje stosowanych leków doustnych nie są skuteczne w przerywaniu stanów *off*, którym często towarzyszą objawy pozaruchowe, takie jak ból czy zmiany nastroju, apomorfina może pomóc w znaczący sposób oraz poprawić ich jakość życia przywracając im poczucie funkcjonalnej niezależności. Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z wynikami analizowanych badań, przerywanie stanów *off* idzie w parze ze zwiększeniem liczby stanów *off* u pacjentów stosujących apomorfina.

Wyniki badań potwierdzają również wyższą skuteczność apomorfiny jako terapii wspomagającej nad kontynuowaniem jedynie doustnego leczenia przeciwparkinsonowego w poprawie zaburzeń funkcji motorycznych mierzonych skalą UPDRS, testem WSST czy skalą *hand-tapping*.

Bardzo istotny jest dobór pacjentów, którzy zyskają największą korzyść z leczenia z użyciem apomorfiny – zatem chorych potrafiących rozpoznać początek stanu *off* oraz samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku (lub pozostający pod opieką osób, które w odpowiednim czasie będą mogły wykonać wstrzyknięcie leku). Pacjenci mogą zastosować apomorfina natychmiast po rozpoznaniu rozpoczynającego się stanu *off*.

Wyniki badań przedstawionych w analizie skuteczności praktycznej wskazują na fakt, iż stosowanie apomorfiny pozwala na uzyskanie poprawy funkcji motorycznych u pacjentów przyjmujących apomorfina przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Długoterminowe leczenie z apomorfina w powtarzalnym iniekcjach podskórnych znacząco redukuje zaburzenia funkcji motorycznych (mierzonych skalą UPDRS) podczas epizodów *off* oraz redukuje czas trwania stanów *off* u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Nawet po długim okresie stosowania apomorfina jest lekiem zdolnym do skutecznego łagodzenia objawów choroby Parkinsona oraz poprawy jakości życia pacjentów. Należy podkreślić fakt, iż nie wykazano rozwoju tolerancji na apomorfina jeśli chodzi o osiągnięcie efektu terapeutycznego wraz z długim okresem stosowania leku, a zatem można uznać, iż apomorfina w postaci podskórnych iniekcji wykazuje trwałą skuteczność w leczeniu opornych fluktuacji *on-off*.

Wyniki dotyczące wpływu stosowania apomorfiny na dyskinezy są niespójne – część wyników badań sugeruje, że stosowanie apomorfiny związane jest z nasileniem oraz wydłużeniem czasu trwania dyskinez, część natomiast wskazuje, iż stosowanie APO-PEN nie wpływa znacząco na odczuwane przez pacjentów dyskinezy. U niektórych pacjentów możliwe jest złagodzenie nasilenia dyskinez poprzez redukcję dawki lewodopy oraz wprowadzenie apomorfiny w celu leczenia stanów *off* – jednakże brak jednoznacznych dowodów pozwalających na kontrolowanie dyskinez z użyciem apomorfiny.

Korzystny efekt apomorfiny na funkcje motoryczne idzie w parze z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Analiza bezpieczeństwa w oparciu

o badania RCT wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa apomorfiny do placebo oraz dobrą tolerancję apomorfiny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą: nudności i wymioty, niedociśnienie, sedacja oraz reakcje w miejscu iniekcji. Większość opisywanych zdarzeń niepożądanych jest łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu. Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z ChPL APO-go PEN rozpoczęcie leczenia z użyciem apomorfiny należy poprzedzić stosowaniem domperidonu (zapobiegającemu m.in. nudnościom i niedociśnieniu), który następnie może być stopniowo wycofywany. Niektóre opracowania zwracają również uwagę na fakt, iż rozpoczynając stosowanie apomorfiny należy zachować ostrożność wśród pacjentów, u których występowały wcześniej problemy natury psychicznej związane ze stosowanym leczeniem przeciwparkinsonowym. Apomorfina ma istotny wpływ na obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego jednakże zmiany te nie nasilają się wraz z czasem trwania leczenia.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania apomorfiny wraz z kontynuacją doustnego leczenia przeciwparkinsonowego określone na podstawie badań klinicznych pozwala wnioskować, iż APO-PEN to lek odpowiedni do stosowania w długookresowym leczeniu epizodów *off* u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Odnotowane korzyści, ocenione względem optymalnej terapii doustnej (aktualna praktyka, interwencja refundowana) dotyczyły poprawy kontroli objawów ruchowych.

Warto podkreślić, że wyniki przedstawione w niniejszej analizie uzyskano w badaniach o najwyższej dostępnej jakości w hierarchii dowodów naukowych (badania RCT), uzupełnione w dodatkowych analizach skuteczności i bezpieczeństwa badaniami bez grupy kontrolnej, w większości badaniami obserwacyjnymi, przeprowadzonymi 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. W zidentyfikowanych przeglądach systematycznych nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań klinicznych spełniających

kryteria włączenia do analizy poza przedstawionymi w niniejszym opracowaniu.

Analiza kliniczna, obejmująca przegląd systematyczny badań pierwotnych, analizę skuteczności praktycznej, dodatkową analizę bezpieczeństwa oraz przegląd opublikowanych systematycznych badań wtórnych, wykazała, że leczenie apomorfina w powtarzalnych iniekcjach podskórnych, w populacji właściwie wyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi bez apomorfiny, pozwalając na skuteczniejszą kontrolę objawów choroby, skrócenie czasu trwania stanów *off*, wydłużenie czasu trwania stanów *on* oraz redukcję nasilenia objawów w stanie *off*, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka.

Należy mieć na uwadze, iż wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów („wskazanie sieroce”, choroba rzadka).

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie – których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone

badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- 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.

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. 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 (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

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

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [5].

9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

4.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Celem analizy jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach (Apo-go PEN) jako terapii dodanej do zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi, w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów z chorobą Parkinsona, wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi (bez zastosowania apomorfiny)?

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **Populacja:** pacjenci z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe (zjawiska *on-off*) niewystarczająco kontrolowane doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi;
- **Interwencja:** apomorfina we wstrzyknięciach podskórnych, stosowana doraźnie w momencie wystąpienia stanu *off*, w indywidualnie ustalonej dawce progowej. Zoptymalizowana terapia doustna lekami przeciwparkinsonowskimi jest kontynuowana;
- **Komparator:** zoptymalizowane leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi (OTD), bez doraźnego stosowania apomorfiny (z/bez placebo);
- **Punkty końcowe:** skrócenie czasu trwania stanów *off*; wydłużenie czasu trwania stanów *on*; ograniczenie objawów ruchowych w skali UPDRS i innych skalach; ogólna poprawa w skali UPDRS i skalach poprzedzających UPDRS; ocena jakości życia, pogorszenie objawów ChP innych niż fluktuacje ruchowe (w tym dyskinez), wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przerwanie udziału w badaniu.
- **Typ badania:**
 - Analiza kliniczna (przegląd systematyczny):
 - badania z randomizacją (RCT)
 - Analiza skuteczności praktycznej:
 - badania bez grupy kontrolnej, obejmujące największe grupy pacjentów i o najdłuższym okresie obserwacji (≥ 20 osób poddawanych ocenianej interwencji; okres obserwacji ≥ 6 miesięcy)

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - badania bez grupy kontrolnej, obejmujące największe grupy pacjentów i o najdłuższym okresie obserwacji (≥ 20 osób poddawanych ocenianej interwencji; okres obserwacji ≥ 6 miesięcy)
 - informacje o profilu zdarzeń niepożądanych z ChPL
 - wnioski z raportów PSUR
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne
- Przegląd badań wtórnych:
 - przeglądy systematyczne skuteczności lub bezpieczeństwa, spełniające kryteria populacji i interwencji

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: apomorfina stosowana wyłącznie w celu diagnostycznym (test apomorfinowy), apomorfina stosowana wyłącznie we wlewie podskórnym, inna droga podania, niż podskórna (podjęzykowa, wziewna, donosowa, doodbytnicza, przezskórna), 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;
- nieadekwatna populacja: inny zespół parkinsonowski, choroba Parkinsona bez fluktuacji ruchowych, fluktuacje ruchowe kontrolowane leczeniem pierwszej linii (zoptymalizowana terapia doustna), apomorfina podawana wyłącznie w celu leczenia objawów/powikłań pozaruchowych (np. zaburzeń snu, objawów neuropsychiatrycznych, autonomicznych).
- nieadekwatny komparator: porównanie z lekiem nierefundowanym w Polsce (np. lizuryd) lub inną terapią nierefundowaną (wyłącznie lek/leki nierefundowane)¹; porównanie dawek, dróg podania, schematów dawkowania apomorfiny; dojelitowe wlewy lewodopy; głęboka stymulacja mózgu.
- nieadekwatne efekty zdrowotne: wyniki badań niestosowanych w praktyce klinicznej w ocenie wyników leczenia (wyniki nieistotne klinicznie); parametry farmakokinetyczne; parametry farmakodynamiczne; parametry laboratoryjne bez znanego znaczenia klinicznego;
- typ badania
 - o analiza kliniczna (przegląd systematyczny):
 - badania bez randomizacji
 - analiza skuteczności praktycznej:
 - serie przypadków

¹ - jeżeli interwencję kontrolną w badaniu określono jako leczenie standardowe, z udziałem lewodopy („miks” terapii), badanie nie było wykluczane z przeglądu (leczenie takie jest prowadzone z udziałem lewodopy i standardowych leków adjuwantowych, głównie agonistów dopaminy, w znaczącej większości refundowanych w Polsce)

- opisy przypadków
- przegląd badań wtórnych:
 - przeglądy niesystematyczne
 - opracowania pogładowe
 - przeglądy systematyczne badań ekonomicznych
- status publikacji: publikacje w języku innym, niż polski, angielski, francuski i niemiecki; doniesienia konferencyjne: abstrakty, postery, listy, komentarze edytorskie.

Do analizy włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej. Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział 3.3 *Ocena bezpieczeństwa*) [1] kryteria włączenia badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania zdarzeń niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji informacji na temat bezpieczeństwa, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące z następujących źródeł: ChPL, URPL, EMA i FDA (zgodnie z [2]). Należy jednak pamiętać, iż niektóre zdarzenia niepożądane mogą pojawić się w dłuższym okresie obserwacji, dlatego w niniejszym przeglądzie umieszczono dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa pochodzące z okresowego rejestru zdarzeń niepożądanych PSUR, a także badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, ale oceniających istotne dane z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania preparatu APO-go PEN. Informacje zostały uwzględnione w Rozdziale 7: „Dodatkowa analiza bezpieczeństwa”.

4.3. Metody identyfikacji badań

4.3.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano apomorfinę we wstrzyknięciach (preparat Apo-Go PEN) w leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Strategię wyszukiwania 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

specyfikacji każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Zastosowane strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku 13.1 *Strategie wyszukiwania*.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono do dnia 25 lipca 2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]

4.3.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości.

Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania 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 zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE.
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - rejestr badań klinicznych (<http://www.clinicaltrial.gov>).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, typu badania (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) ani ograniczeń językowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Wyszukiwanie zawężono do publikacji odnoszących się do ludzi.

Jedynie na etapie projektowania strategii wyszukiwania w bazie Embase zastosowano ograniczenie dotyczące typu badania (wyłączono listy, komentarze edytorskie) z uwagi na znaczną liczbę odnalezionych rekordów.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej [REDACTED]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono do dnia 25 lipca 2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zastosowane strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku 13.1 *Strategie wyszukiwania*.

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.

Na etapie selekcji tytułów i streszczeń nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [5] – w załączniku 13.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 3266 publikacje, w tym odpowiednio w bazach: *Pubmed*: 952, *Embase*: 2181, *Cochrane*: 93, *CRD*: 9, *clinicaltrials.gov*: 29, inne: 2; z których wyodrębniono 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy głównej.

4.3.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (APO-PEN) 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 8 nieopublikowanych badań, w których zaplanowano stosowanie lub zastosowano apomorfine w powtarzalnych iniekcjach podskórnych u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona.

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych prób klinicznych, w których apomorfina w powtarzalnych iniekcjach podskórnych stosowana była w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka badań nieopublikowanych (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2014 r.)

Numer badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01770145	<i>Apokyn for Motor IMProvement of Morning AKinesia Trial (AM IMPAKT)</i>	choroba Parkinsona	apomorfina + L-dopa + trimetobenzamid	badanie IV fazy, <i>open-label</i>	zakończone

NCT00200525	<i>Continued Efficacy and Safety of Apomorphine in Patients With Late-Stage Parkinsons Disease (APO302)</i>	choroba Parkinsona	apomorfina vs placebo	RCT, <i>double-blind</i>	zakończone
NCT00200512	<i>Continued Efficacy of Apomorphine After Previous Exposure of at Least Three Months (APO301)</i>	choroba Parkinsona	apomorfina vs placebo	RCT, <i>double-blind, cross-over</i>	zakończone
NCT00610103	<i>Phase 2 Clinical Study of KW-6500 in Parkinson's Disease Patients With Motor Response Complication on Levodopa Therapy</i>	choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi	apomorfina vs placebo	RCT, <i>double-blind</i>	zakończone
NCT00489255	<i>Safety/Efficacy of Tigan® to Control Nausea/Vomiting Experienced During Apokyn® Initiation and Treatment</i>	choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi	trimetobenzamid +apomorfina vs placebo+apomorfina*	RCT, <i>double-blind</i> *	zakończone
NCT01504178	<i>Evaluation of the Role of the Noradrenergic System in Pain Perception in Parkinson's Disease (DOULOX)</i>	choroba Parkinsona	duloksetyna+apomorfina +L-dopa vs PL+apomorfina+PL vs PL+PL+L-dopa	RCT, <i>double-blind</i>	na etapie rekrutacji pacjentów
NCT00955318	<i>Long-Term Safety Study of KW-6500 in Patients With Parkinson's Disease</i>	choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi	apomorfina	single arm, <i>open-label</i>	zakończone
NCT01063621	<i>Extended Long-Term Safety Study of KW-6500 (6500-005)</i>	choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi	apomorfina	single arm, <i>open-label</i>	zakończone

*Badanie porównujące lek przeciwwymiotny z placebo podczas rozpoczynania leczenia apomorfiną (apomorfina stosowana u wszystkich pacjentów w badaniu)

Autorzy niniejszego raportu zidentyfikowali 4 badania, wśród uwzględnionych w rejestrze, jako opublikowane:

- badanie *NCT00145171* – publikacja *Pahwa 2007* [119]. Powyższa próba kliniczna nie została włączona do analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na nieadekwatną interwencję tj. apomorfina podawana w stałych dawkach (2, 4, 6, 8, 10 mg), brak ustalania dawki progowej indywidualnie dla każdego pacjenta.

- badanie *NCT00524914* – publikacja *Dellapina 2011* [47]. Badanie wyłączone z analizy głównej ze względu na nieadekwatną populację (brak informacji o fluktuacjach ruchowych wśród pacjentów analizowanych w badaniu).

- badanie *NCT00142545* – publikacja *LeWitt 2009* [28]. Badanie wyłączone z analizy głównej ze względu na brak grupy kontrolnej oraz uwzględnione w rozdziale Dodatkowa Analiza Bezpieczeństwa niniejszego raportu.

- badanie *NCT01058291* – publikacja *Hattori 2014* [22]. Badanie włączone do analizy głównej.

4.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.5. Ocena jakości danych

4.5.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [7].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [6].

4.5.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie.

Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

4.6. Analiza ilościowa

4.6.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

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.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect, wersja 2.6.8.

4.6.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, 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*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

4.6.2.1. Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku badania włączonego do analizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń, lub liczba zdarzeń była równa (lub bliska) liczbie osób w grupie 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 (zbliżona ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich (częstych) 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 nieco zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie (lub, analogicznie, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów) procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), zaś za podstawową przyjęto:

- 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).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

4.6.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD* – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH

5.1. Włączone badania

W procesie wyszukiwania odnaleziono sześć randomizowanych badań klinicznych (*podtyp IIA*), w których porównano efektywność kliniczną apomorfiny w postaci podskórnych wstrzyknięć z placebo (*van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*) w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona [17-22]. U wszystkich pacjentów w analizowanych badaniach poza ocenianymi interwencjami stosowane było optymalne przeciwparkinsonowe leczenie doustne (OTD).

W poniższej tabeli przedstawiona została metodyka włączonych do analizy badań.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Badanie	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007	Rascol 2010	Hattori 2014
Ocena w skali Jadad	5	4	4	5	5	4
Podtyp wg AOTM	II A	II A	II A	II A	II A	II A
Liczba ośrodków	1 ośrodek, Holandia	5 ośrodków (4 na terenie Danii oraz jeden na terenie Szwecji)	4 ośrodki, USA	26 ośrodków, USA	6 ośrodków, Francja	16 ośrodków, Japonia
typ badania	RCT, double-blind, n-of-1 trial	RCT, double-blind, cross-over	RCT, double-blind	RCT, double-blind	RCT, double-blind, cross-over	RCT, double-blind, cross-over
randomizacja	randomizacja interwencji (apomorfina lub placebo) zgodnie z tabelą randomizacji	brak opisu zastosowanej metody randomizacji	brak opisu zastosowanej metody randomizacji	randomizacja z użyciem liczb losowych (ang. random number generator)	randomizacja ze stratyfikacją na ośrodek, blokowa	brak opisu zastosowanej metody randomizacji; pacjentów rozlosowano do grupy A – leczenie w sekwencji apomorfina -> placebo lub grupy B – leczenie w sekwencji placebo -> apomorfina podczas wizyty w 8. tygodniu badania
zaślepienie	Oceniana interwencja i placebo podawane były w identycznych nieprzezroczystych aplikatorach typu pen	Zaślepienie w stosunku do pacjentów i badaczy było zapewnione dzięki identycznemu wstrzykiwaczom PEN	Analizowane leki dostarczone były w identycznych ampulkach. Informacje o przydziale do grupy pozostały ukryte do czasu zakończenia badania przez ostatniego pacjenta	Analizowane leki dostarczone były w identycznych ampulkach. Zaślepienie w stosunku do personelu badawczego i pacjentów było utrzymywane do czasu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów	Analizowane leki dostarczane były przez niezwiązanego z badaniem farmaceutę celem utrzymania zaślepienia	Apomorfina i dopasowane do apomorfiny placebo, wykorzystywane w fazie cross-over, zostały dostarczone w identycznych aplikatorach i zamaskowanych kartonach
hipoteza badawcza	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	w publikacji nie przedstawiono hipotezy badawczej	badanie typu superiority założono wyższą skuteczność apomorfiny nad placebo	badanie typu superiority założono wyższą skuteczność apomorfiny nad placebo	założono równą skuteczność apomorfiny i S90049 oraz wyższą skuteczność apomorfiny nad placebo	badanie typu superiority: przyjęto hipotezę o przewadze apomorfiny nad placebo w poprawie sprawności ruchowej (UPDRS cz. II)

Badanie	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfelffer 2007	Rascol 2010	Hatori 2014
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Wynik w skali Columbia Latencja stanu on Czas trwania odpowiedzi na leczenie Zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba, czas trwania, nasilenie stanów off w ocenie pacjentów i personelu, Clinical global assessment w ocenie personelu, Liczba punktów w skali UPDRS (część I-IV) Liczba, czas trwania, nasilenie ruchów mimowolnych Zdarzenia niepożądane 	<p><u>Pierwsza faza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba punktów w skali UPDRS (motor score) Liczba punktów w teście hand tapping test Liczba punktów w teście Webster step-second Nasilenie dyskinez <p><u>Druga faza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba przerwanych stanów off, czas trwania stanów off Czas do ustąpienia stanu off Liczba, nasilenie dyskinez Ocena odpowiedzi terapeutycznej Zdarzenia niepożądane 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana liczby punktów w skali UPDRS (motor score) w 20 min po podaniu leku a także podaniu leku w porównaniu z wartością wyjściową Procentowa zmiana liczby punktów uzyskana w skali UPDRS (motor score) w 10, 20, 90 min po podaniu leku Liczba punktów w teście WSST Dyskinezy Zdarzenia niepożądane Zmiany w ciśnieniu ortostaticznym Zmiany w obrazie ECG 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana liczby punktów w skali UPDRS cz. III Zmiana liczby punktów w wyniku podania optymalnej dawki podtrzymującej (w fazie dostosowywania dawki)** Czas do wystąpienia (latencja) stanu on w fazie cross-over i w fazie dostosowywania dawki** Czas trwania stanu on w fazie cross-over i w fazie dostosowywania dawki** Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił stan on w fazie cross-over i w fazie dostosowywania dawki** Dzienny czas iniekcji apomorfiny w otwartej fazie leczenia ambulatoryjnego*** 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana liczby punktów w skali UPDRS cz. III (motor score) w 20-40 minut po podaniu leku w fazie cross-over badania Zmiana liczby punktów w skali UPDRS cz. III w wyniku podania optymalnej dawki podtrzymującej (w fazie dostosowywania dawki)** Czas do wystąpienia (latencja) stanu on w fazie cross-over i w fazie dostosowywania dawki** Czas trwania stanu on w fazie cross-over i w fazie dostosowywania dawki** Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił stan on w fazie cross-over i w fazie dostosowywania dawki** Dzienny czas iniekcji apomorfiny w otwartej fazie leczenia ambulatoryjnego***
Analiza ITT	badanie typu n-of-1, każdy pacjent był jednocześnie kontrolą dla samego siebie, zachowana	nie zachowana	nie zachowana, w pierwszej fazie badania - 29 pacjentów; natomiast w drugiej fazie badania 26 pacjentów stanowi populację ITT	zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	nie zachowana, procesowi randomizacji zostało poddanych 35 pacjentów. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o wyniki 30 pacjentów	zachowana – skuteczność i bezpieczeństwo oceniono u wszystkich 28 pacjentów poddanych randomizacji; w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo 3 chorych, którzy otrzymali badany lek wyłącznie w fazie dostosowywania dawki (przed randomizacją)
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie	19 pacjentów przeszło test apomorfinowy, 17 pacjentów ukończyło	Z włączonych do badania 32 pacjentów, 3 nie zostało poddanych	2 pacjentów z grupy PL zrezygnowało z badania w 20 i 50 min po	5 pacjentów nie zostało uwzględnionych w fazie double-blind badania ze	36 pacjentów oceniono w fazie skriningu, 31 spełniło kryteria włączenia do

Badanie	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007	Rascol 2010	Hattori 2014
Źródła finansowania	brak informacji o sponsorach badania	brak informacji o sponsorach badania	Bertek Pharmaceuticals Inc, Division of Mylan Laboratories Inc.	Mylan Pharmaceuticals Inc.	IRIS, Institut de Recherches Internationales SERVIER, Courbevoie, Francja	Kyowa Hakko-Kirin Pharmaceuticals
Publikacje do badania	van Laar et al. 1993	Østergaard et al. 1995	Dewey et al. 2001 (APO202)	Pfeiffer et al. 2007 (APO 302)	Rascol et al. 2010.	Hattori et. al. 2014 (6500-004)
Komentarz	Randomizacja w badaniu ze względu na stosowaną interwencję. Każdy pacjent jednocześnie był grupą kontrolną dla samego siebie (badanie typu <i>n-of-1</i>).	Badanie składało się z 5 faz (1) test apomorfiny, (2) <i>screening</i> , (3) ustalenie progowej dawki apomorfiny (max 7 dni), (4) faza <i>cross-over</i> , <i>double-blind</i> APO-PEN vs PL (8 dni); (5) faza podtrzymująca (8 tyg) APO-PEN. Pacjenci zostali przyjęci do szpitala w momencie rozpoczęcia badania.	Badanie obejmowało dwie fazy: (1) hospitalizowani pacjenci (<i>Inpatients</i>) otrzymywali stopniowo rosnące dawki leków w celu odwrócenia praktycznie zdefiniowanego stanu <i>off</i> (osiągniętego u pacjentów poprzez zatrzymanie stosowania leków przeciwparkinsonowymi przez noc) APO-PEN	Pacjenci byli zobligowani do uczestnictwa w dwóch wizytach lekarskich: przed rozpoczęciem badania (<i>baseline visit</i>) oraz w dniu leczenia (<i>treatment day visit</i>), wszyscy pacjenci przyjmowali apomorfinę przez okres przynajmniej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. W badaniu analizowano 4 grupy pacjentów:	W badaniu uwzględniono porównanie S90049 vs apomorfina vs placebo. Ze względu na fakt, iż lek S90049 czyli pirybedyl podawany podjętkowo nie jest lekiem zarejestrowanym ani refundowanym w Polsce, nie stanowi adekwatnego komparatora do analizowanej substancji. Zatem zdecydowano o przedstawieniu	Badanie obejmowało 3 fazy: (1) otwarta faza dostosowywania dawki apomorfiny, (2) 12-tygodniowa otwarta faza leczenia ambulatoryjnego, (3) randomizowana, podwójnie zaslepią faza <i>cross-over</i> , w której pacjenci, otrzymywali 2 iniekcje w odrębnych dniach, w sekwencji apomorfina->placebo lub placebo->apomorfina,

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przedwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Badanie	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007	Rascol 2010	Hartori 2014
	<p>Drugiego dnia przeprowadzono test apomorfiny, a następnie indywidualnie dostosowywano dawkę apomorfiny dla każdego pacjenta. Następnie pacjenci zostali włączeni do podwójnie zaślepionej fazy badania, w którym byli losowo przydzielani do grup przyjmujących apomorfinę przez 4 dni a następnie placebo przez 4 dni lub w odwrotnej kolejności. W fazie podtrzymującej pacjenci zostali wypisani ze szpitala i przyjmowali apomorfinę przez 8 tygodni.</p>	<p>vs PL. (2) pacjenci (outpatients) byli obserwowani przez okres 1 miesiaca w celu określenia efektywności leków podawanych samodzielnie lub przez opiekunów pacjentów w celu odwrócenia spontanicznie występujących stanów off (wearing off, on-off states). * APO-PEN vs PL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmujących apomorfinę w optymalnej dawce (APO); • przyjmujących apomorfinę w optymalnej dawce zwiększonej o 0,2 ml=2,0 mg (APO+2); • przyjmujących placebo w objętość analogicznej do optymalnej dawki apomorfiny (PL); • przyjmujących placebo w objętość równej optymalnej dawce apomorfiny zwiększonej o 0,2ml (PL+2). <p>Wyniki w publikacji przedstawiono w podziale na wszystkie analizowane grupy pacjentów lub dla grup apomorfina łącznie (APO i APO+2) lub placebo łącznie (PL i PL+2).</p>	<p>w niniejszej analizie jedynie porównania pomiędzy apomorfina a placebo.</p>	<p>w stanie off</p> <p>Wyniki z randomizowanego porównania APO-PEN vs placebo pochodzą wyłącznie z fazy cross-over badania. Wyniki notowane w innych fazach dotyczyły wyłącznie leczenia a pomorfiną (brak placebo).</p>	

*Wszyscy pacjenci ukończyli fazę cross-over podczas której otrzymywali apomorfine, natomiast 8 pacjentów nie ukończyło fazy cross-over podczas której pacjenci otrzymywali placebo. Zdecydowano zatem o skróceniu czasu trwania fazy badania w której podawano placebo do 24 godzin z przyczyn etycznych; **Wyniki z faz innych niż cross-over wyłącznie dla APO-PEN (brak fazy placebo); ***Wyników tych pomiarów nie podano w publikacji, niemniej dotyczą one wyłącznie leczenia APO-PEN (brak fazy placebo); †Z wyjątkiem średnich czasu trwania i latencji stanów on, które oszacowano wyłącznie na podstawie wyników osób, u których te stany wystąpiły

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w badaniach *van Laar 1993*, *Dewey 2001*, *Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010* i *Hattori 2014*. W publikacji z badania *Østergaard 1995* nie przedstawiono kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*van Laar 1993*, *Dewey 2001*, *Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*, *Hattori 2014*)

	<i>van Laar 1993</i>	<i>Dewey 2001</i>	<i>Pfeiffer 2007</i>	<i>Rascol 2010</i>	<i>Hattori 2014</i>
Kryteria włączenia	Pacjenci z idiopatyczną postacią choroby Parkinsona, u których wszystkie konwencjonalne metody leczenia nie były skuteczne w leczeniu fluktuacji ruchowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z zaawansowaną idiopatyczną postacią choroby Parkinsona, u których występowały fluktuacje motoryczne ▪ Występowanie stanów <i>off</i> trwających przynajmniej 2 godziny dziennie pomimo optymalnego leczenia doustnego, w tym lewodopą oraz doustnymi agonistami dopaminy ▪ Znacząca poprawa mierzona liczbą punktów uzyskaną w skali UPDRS (część III) po podaniu doustnej lewodopy (spodziewana odpowiedź wynosząca $\geq 30\%$)* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorosli (>18 r.ż.) pacjenci z chorobą Parkinsona, skala zaawansowania Hoehn&Yahr II-IV, którzy doświadczali stanów <i>off</i> pomimo optymalnego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi (w tym karbidopą/lewodopą i przynajmniej jednym agonistą dopaminy przez ≥ 30 dni przed randomizacją) ▪ Pacjenci leczeni apomorfina przez przynajmniej 3 miesiące oraz w trakcie ostatniego tygodnia przed rozpoczęciem badania przyjmowali przynajmniej 2 dawki apomorfiny na dzień 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z chorobą Parkinsona zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, w II-IV stopniu mierzonym skalą zaawansowania Hoehn&Yahr ▪ Odpowiedź na leczenie lewodopą oraz apomorfina ▪ Występowanie fluktuacji ruchowych ▪ Stabilne leczenie przeciwparkinsonowe trwające przynajmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania 	<p>Pacjenci z rozpoznaniem choroby Parkinsona, u których występowały fluktuacje ruchowe pomimo leczenia lewodopą i innymi lekami przeciwparkinsonowymi w indywidualnie dostosowanych dawkach***; szczegółowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 20 lat ▪ Rozpoznanie choroby Parkinsona ▪ Zaawansowanie choroby w zmodyfikowanej skali Hoehn&Yahr IV-V w stanie <i>off</i> i 0-III w stanie <i>on</i> ▪ Wystarczająca odpowiedź na leczenie lewodopą, zdefiniowana jako zmniejszenie liczby punktów w skali UPDRS cz. III o $>30\%$, względem wartości wyjściowej ▪ Stabilne leczenie przeciwparkinsonowskie, obejmujące lewodopę i inne leki przeciwparkinsonowskie; częstość dawkowania lewodopy – co najmniej 3 razy dziennie przez co najmniej 28 dni

	van Laar 1993	Dewey 2001	Pfeiffer 2007	Rascol 2010	Hattori 2014
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z innymi chorobami neurologicznymi lub ogólnie chorobami wewnętrznymi • Ocena <24 w skali MMSE 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z diagnozą: parkinsonizm atypowy, psychoza, demencja, uzależnienie od leków lub alkoholu • Pacjenci, u których wykonano stereotaktyczną operację mózgu w leczeniu ChP • Niestabilna choroba • Wcześniejsze przyjmowanie apomorfiny 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni z powodu klinicznie istotnej psychozy lub demencji nie związanej z przyjmowanymi lekami przeciwparkinsonowymi • Niestabilna lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, hematologiczna, hepatologiczna, nerkowa, metaboliczna, oddechowa, przewodu pokarmowego, układu endokrynologicznego • Uczuleniem na morfinę lub jej pochodne, siarkę, leki zawierające siarkę, siarczyny, siarczany, lub trymetobenzamid 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią halucynacji i/lub epizodami splątania, leczenia chirurgicznego z powodu ChP, niekontrolowanym wysokim ciśnieniem krwi lub objawowym hipotonią ortostatyczną, niekontrolowaną cukrzyca, niewydolność nerek lub wątroby lub jakkolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w testach krwi i EKG.** 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze stosowanie apomorfiny • Ocena ≤ 23 w skali MMSE • Stosowanie leków blokujących receptory dopaminergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym lub przeciwpsycho-tyczne przez 3 miesiące† • Zdarzenia niepożądane (wszystkie fazy badania)

†W publikacji Hattori 2014 wymieniono wyłącznie kryteria wyłączenia określone jako kluczowe. *Jeden z pacjentów, który uzyskał 24% odpowiedź na leczenie lewodopą został poddany procesowi randomizacji i włączony do badania. **Ponadto, z badania wyłączono pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na apomorfine w fazie dostosowywania dawki apomorfiny. ***Wg skróconego opisu populacji w abstrakcie publikacji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014 została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Parametr	van Laar 1993		Østergaard 1995		Dewey 2001		Pfeiffer 2007		Rascol 2010		Hattori 2014	
	APO-PEN/PL	APO-PEN/PL	APO-PEN	PL	APO-PEN	PL	APO-PEN	PL	APO-PEN/PL	PL -> APO-PEN	APO-PEN -> PL	
Liczba pacjentów	5	22	20	9	19	13	30	15	13			
Meżczyźni, n (%)	3 (60*)	10 (45*)	12* (60)	8* (89)	15 (79)	8 (62)	22 (73*)	7 (46,7)	8 (61,5)			
Rasa, n (%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0	11 (84,6)	b.d.	b.d.†	b.d.†	b.d.†		
	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	19 (100)	1 (7,7)	b.d.	b.d.†	b.d.†	b.d.†		
Wiek, średnia w latach (SEM)	54,2 (29-68)^	59,3 (44-76)^	66 (2)	62 (4)	64,0 (2,1)	66,9 (3,0)	59,9 (8,3***)	64,3 (10,9***)	58,5 (9,9***)			
Wiek rozpoczęcia choroby, średnia w latach (SEM)	b.d.	b.d.	57 (3)	49 (4)	51,6 (1,8)	49,1 (3,9)	b.d.	b.d.	b.d.			
Czas trwania choroby, średnia w latach (SEM)	12,4 (7-23)	9,8 (3,4-19,2)^	9,2 (1,1)	12,3 (2,1)	b.d.	b.d.	12,0 (5,5***)	12,5 (5,2***)^^^	12,2 (8,5***)^^^			
Waga, średnia w kg (zakres)	b.d.	69,9 (47,0-98,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	54,3 (14,5***)	56,3 (13,0***)			
Dzienna dawka lewodopy, średnia w mg/d (SD)	b.d.	b.d.	776** (98)	819** (146)	b.d.	b.d.	1080,0 (758,4)	446,7 (123,2***)	542,3 (240,5***)			
Czas trwania leczenia lewodopa, średnia w latach (zakres)	9,6 (2-20)	8 (3-19)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10,7 (4,8***)	b.d.	b.d.			
Liczba dawek lewodopy (oraz karbidopy i benserazyneu) na dobę	b.d.	5-14	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	≥3^^	≥3^^			
Wcześniejsze/trwające leczenie apomorfina, n (%)	b.d.	7 (32*)	0	0	19 (100)	13 (100)	7 (23)	0^^	0^^			
Skala Hoehna-Yahra, n (%)	0		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6 (20)	0^^	0^^			
	2 (40*)	22 (100)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6 (20)	0^^	0^^			
	3 (60*)		b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	18 (60)	13 (86,7)	10 (76,9)			

Parametr	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001		Pfeiffer 2007		Rascol 2010		Hattori 2014	
	APO-PEN/PL	APO-PEN/PL	APO-PEN	PL	APO-PEN	PL	APO-PEN/PL	PL -> APO-PEN	APO-PEN -> PL	
Liczba punktów w skali UPDRS cz. III w stanie off, średnia (SD)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	37,1 (14,6)	43,2 (19,6)	41,8 (16,3)	
Liczba punktów w skali UPDRS cz. III w stanie on, średnia (SEM)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	26,44 (2,90)	22,62 (3,80)	b.d.	17,3 (12,7***)	18,5 (10,9***)	
Liczba godzin w stanie off na dzień, średnia (SEM)	b.d.	b.d.	5,9 (0,5)	5,9 (0,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	
Liczba stanów off dziennie, średnia (SD)	b.d.	4,4 (1,7-7,7)^†	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3,6 (1,2)	3,9 (1,6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **odpowiednik dawki leku o natychmiastowym uwalnianiu [(dawka leku o kontrolowanym uwalnianiu x 0,75) + (dawka leku o natychmiastowym uwalnianiu) x 1,0]; ***SD; ^średnia (zakres); ^^na podstawie kryteriów włączenia do badania; ^^w tym, odpowiednio, średnio (SD) 7,3 (5,8) | 4,6 (2,8) lat od wystąpienia powikłań ruchowych; † W publikacji nie opisano tej cechy demograficznej, niemniej badanie przeprowadzono w całości w japońskich ośrodkach, można więc wnioskować, że przeważającą większość lub całość próby stanowiłi azjaci; ‡ Wg dzienniczków pacjenta, w fazie skriningu

Autorzy badania Pfeiffer 2007 przedstawili także dodatkowe informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania w odniesieniu do leczenia z użyciem apomorfiny (Pfeiffer 2007)

Parametr	Pfeiffer 2007	
	APO	PL
Liczba pacjentów, N	19	13
Liczba dni leczenia z użyciem apomorfiny, średnia (SEM)	369 (41)	469 (52)
Typowa skuteczna dawka apomorfiny w mg, średnia (SEM)	4,59 (0,48)	3,38 (0,55)

5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 6. Charakterystyka interwencji (van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007 (APO302)	Rascol 2010	Hattori 2014
<p>Rosnące dawki apomorfiny (od 1 mg do 10 mg) zwiększone o 1 mg) były podawane pacjentom aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki, zapewniającej najlepszą odpowiedź motoryczną przy najmniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Pacjenci otrzymywali 1 mg apomorfiny w fazie off – dawka apomorfiny był zwiększana o 1 mg w odstępach co najmniej 90-minutowych aż do osiągnięcia optymalnej dawki lub wystąpienia nietolerancji na apomorfine. Ustaloną dawkę apomorfiny stosowano przez min. 2 dni przed rozpoczęciem fazy cross-over. Maksymalna dawka jednorazowa apomorfiny wynosiła 12 mg, maksymalna dawka dzienna 100 mg.*</p>	<p>W pierwszej fazie badania pacjentom podawano rosnące dawki apomorfiny od 2 do 10 mg. Zwiększanie dawki kończono na 10 mg lub w momencie osiągnięcia redukcji liczby punktów uzyskanych w skali UPDRS o przynajmniej 90% w porównaniu do liczby punktów uzyskanych w po przyjęciu przez pacjenta typowej poranna dawki lewodopy. Jeśli podana dawka apomorfiny nie wywołała odpowiedzi na poziomie odpowiedzi uzyskanej po przyjęciu lewodopy pacjent otrzymywał drugą lub trzecią dawkę leku w odstępach czasu ≥ 2 godziny***</p>	<p>Optymalna dawka apomorfiny była ustalana w okresie poprzedzającym badanie i była to dawka skuteczna w leczeniu stanu off podczas ostatnich 3 miesięcy. Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 10 mg (1 mi) jako pojedyncza dawka lub 50 mg jako dawka dzienna.</p>	<p>W fazie poprzedzającej badanie ustalono dawkę progową dla apomorfiny (1 – 9 mg) i S90049 (10 – 60 mg), która skutkowała przejściem pacjenta ze stanu off do stanu on. Do badania włączono pacjentów, którzy odpowiedzieli na zastosowaną w tej fazie dawkę apomorfiny***</p>	<p>Optymalną dawkę apomorfiny (dawka podtrzymująca) ustalano w pierwszej fazie badania (titration phase). Odpowiedź każdego pacjenta na lek oceniano 20-40 min. po iniekcji; dawkę zwiększano o 1 mg, w zakresie dawek 1-6 mg. Dozwolone było podawanie leku w dawce dostosowanej lub zmniejszonej (w razie potrzeby). Dawkę dostosowywano do uzyskania poziomu optymalnego, tj. wystarczająco skutecznego i dobrze tolerowanego. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano m.in. w oparciu o wynik w skali UPDRS cz. III i czas trwania stanów on. Nie uzyskano optymalizacji dawki apomorfiny w zakresie 1-6 mg powodowało przerwanie udziału pacjenta w badaniu.</p>
Ustalanie dawki progowej apomorfiny					

	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007 (APO302)	Rascal 2010	Hartor 2014	
Dawkowanie leku	Optymalne dawki apomorfiny lub placebo były podawane pacjentom podczas kolejnych 10 stanów off w odstępach przynajmniej 3-godzinnych	W fazie cross-over pacjent otrzymywał przez 4 dni optymalną dawkę apomorfiny. Pacjenci byli zachęceni do przyjęcia (lub poproszenia o podanie) dawki apomorfiny jak najszybciej po pojawieniu się objawów stanu off. Kolejna iniekcja była dozwolona w przypadku niesatysfakcjonującego efektu pierwszej dawki po 30 min. W fazie podtrzymującej pacjenci wypisani ze szpitala przyjmowali apomorfine w optymalnej dawce do odwrócenia stanu off	W drugiej fazie badania pacjent przyjmował najwyższą ustaloną w pierwszej fazie badania dawkę apomorfiny w celu odwrócenia stanu off (po 2 tygodniach dopuszczalne było jedno dopasowanie dawki). Dopuszczalne było przyjęcie pięciu iniekcji na dzień. Niedopuszczalne było podawanie leku w momencie gdy stan off wystąpił po czasie krótszym niż 1 godzina od przyjęcia leków doustnych lub na 15 minut przed kolejną dawką leku doustnego	W dniu wizyty (treatment day visit) pacjenci przyjmowali doustne leki przeciwparkinsonowe. Analizowane leki (apomorfina w optymalnej dawce lub placebo) były podawane w trakcie pierwszego stanu off występującego ≥ 1 h po przyjęciu przez pacjenta porannej dawki doustnych leków przeciwparkinsonowych.	W fazie cross-over pacjenci przyjmowali jedną dawkę analizowanego leku i placebo lub dwie formułacje cross-over przeprowadzono w okresie trzech dni oddzielonych od siebie okresami 1-7 dni.	Stosowano produkt leczniczy zawierający chlorowodorek apomorfiny 10 mg/ml, po 3 ml w aplikatorze. Zmiana dawki apomorfiny była dozwolona do 10. tygodnia badania. W 12. tygodniu apomorfine i placebo (faza cross-over) podano w dawce podtrzymującej odpowiadającej dawce stosowanej w 10. tygodniu. Dozwolone było stosowanie maksymalnie 5. dawek leku dziennie, w odstępach co najmniej 120-minutowych.	iniekcje podskórne, podawane w okolicy brzucha, uda lub górnej części ramienia; pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie samodzielnego wykonywania iniekcji przed rozpoczęciem etapu leczenia ambulatoryjnego
Sposób podania	iniekcje podskórne podawane w zewnętrznej części uda lub brzuch	iniekcje podskórne	iniekcje podskórne	iniekcje podskórne	iniekcje podskórne	iniekcje podskórne, podawane w okolicy brzucha, uda lub górnej części ramienia; pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie samodzielnego wykonywania iniekcji przed rozpoczęciem etapu leczenia ambulatoryjnego	
Dawkowanie placebo	dawkowanie j.w. – zamiast substancji czynnej chlorowodorku apomorfiny pacjentom podawano placebo (0,9% roztwór chlorowodorku sodu)	W fazie cross-over pacjent otrzymywał przez 4 dni optymalną dawkę apomorfiny lub placebo (izotoniczny roztwór soli)**	dawkowanie j.w. – zamiast substancji czynnej chlorowodorku apomorfiny pacjentom podawano placebo o pH 3.5	dawkowanie j.w. – zamiast substancji czynnej chlorowodorku apomorfiny pacjentom podawano placebo	dawkowanie j.w. – zamiast substancji czynnej chlorowodorku apomorfiny pacjentom podawano placebo	dawkowanie j.w. – zamiast substancji czynnej chlorowodorku apomorfiny pacjentom podawano placebo (wyłącznie w fazie cross-over)	

<p>van Laar 1993</p> <p>Domperidon w dawce 20 mg trzy razy dziennie</p>	<p>Østergaard 1995</p> <p>Domperidon w dawce 20 mg trzy razy dziennie. W fazie podtrzymującej badania zalecano stopniowe wycofywanie domperidonu – u 5 pacjentów zupełnie zaprzestano jego stosowania, natomiast u pozostałych pacjentów kontynuowano stosowanie leku w dawce 10-60 mg/dzień.</p>	<p>Dawey 2001</p> <p>Chlorowodorek trimetobenzamidu w dawce 250 mg, 3 razy dziennie począwszy od 3 dnia przed rozpoczęciem stosowania apomorfiny</p>	<p>Pfeiffer 2007 (APO302)</p> <p>b.d.</p>	<p>Rascal 2010</p> <p>Domperidon w dawce 60 mg/dobę był podawany począwszy od 4 dnia przed rozpoczęciem fazy ustalania dawki progowej apomorfiny</p>	<p>Hattori 2014</p> <p>Ze względu na przewidywaną przez autorów badania zmniejszoną wrażliwość pacjentów na stymulację dopaminergiczną (zmniejszona podatność na młodości i wymioty, z powodu długotrwałego stosowania agonistów dopaminy), w badaniu nie było dozwolone profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki apomorfiny oraz w czasie trwania badania. Takie postępowanie miało na celu umożliwienie oceny tolerancji apomorfiny stosowanej bez profilaktyki przeciwwymiotnej. Jeżeli lek przeciwwymiotny został przepisany we wcześniejszym okresie, pacjent mógł go dalej stosować w niezmięnionej dawce (wyjątkowo w grupie poddanej randomizacji 1 chory stosował domperidon i 3 chorych stosował mozapryd). Dozwolone było stosowanie leków przeciwwymiotnych w leczeniu młodości, które pojawiły się w czasie trwania badania.</p>
Dawkowanie leku przeciwwymiotnego					

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Czas trwania leczenia	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007 (APO302)	Rascol 2010	Hartor 2014
10 kolejnych stanów off pacjentów	Ustalanie dawki progowej – 1 dzień Badanie cross-over – 8 dni (4 dni APO vs 4 dni PL)** Faza podtrzymująca – 8 tygodni	Pierwsza faza badania – 1 dzień Druga faza badania – 1 miesiąc	1 dawka apomorfiny	Ustalanie dawki progowej – 1-2 dni Badanie cross-over – 1 dzień	Faza leczenia ambulatoryjnego – 12 tyg. (średnio 11,34 tyg.) Faza cross-over – 2 wizyty, każda w innym dniu (po 1 wizycie na każdą z interwencji, w odstępie 1-2 dni; dopuszczono zmianę terminu każdej z wizyt w obrębie tygodnia); w ciągu 1 wizyty leczono 1 stan off	

* Przed ustaleniem dawki progowej wszyscy pacjenci przeszli test apomorfiny – po wycofaniu wszystkich przyjmowanych leków przeciwparkinsonowych na 12 godzin apomorfina podawana była w dawce 1,6; 3,2; 4,8 oraz 6,4 mg w odstępach 120-minutowych. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych występujących po przyjęciu dawki niższej niż 6,4 mg nie podawano wyższych dawek apomorfiny. **Autorzy badania podają, iż ze względu na brak efektywności podawanego placebo faza cross-over została skrócona do 24-72 h z powodów etycznych. ***Pacjenci biorący udział w pierwszej fazie badania Dewey 2001 raz w badaniu Rascol 2010 znajdowali się w praktycznie zdefiniowanym stanie off osiągniętym poprzez całonocne wycofanie wszystkich stosowanych leków przeciwparkinsonowych (overnight wash-out).

Poza analizowanymi lekami wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie stosowane przed włączeniem do badania – czyli zoptymalizowaną terapię doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi (OTD). W badaniach włączonych do analizy OTD stanowiło konwencjonalne leczenie na bazie preparatów lewodopy, do których dodawano leki z innych grup, np. agonistów dopaminy (aktualna praktyka kliniczna).

Tabela 7.
Charakterystyka OTD stosowanej w badaniach włączonych do przeglądu; APO-PEN vs PL
(van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Badanie	Charakterystyka OTD
van Laar 1993	lewodopa z obwodowym inhibitorem dekarboksylazy
Østergaard 1995	lewodopa (z karbidopą lub benserazydem) – 5-14 dawek na dobę pozostałe leki przyjmowane przez pacjentów (n): - bromokryptyna (12) - selegilina (9) - amitryptylina (8) - baklofen (2) - imipramina (2) - amantadyna (1) - beznokseksol (1) - klozapina (1) dawki leków zostały zoptymalizowane na co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem udziału w badaniu; w trakcie badania unikano zmiany dawek lub podawania dodatkowych dawek lewodopy
Dewey 2001	lewodopa z doustnym agonistą dopaminy, w dawkach i z częstotliwością podawania taką samą, jak przed włączeniem pacjenta do badania*
Pfeiffer 2007	karbidopa /lewodopa z ≥ 1 doustnym agonistą dopaminy, w dawce optymalnej dla pacjenta
Rascol 2010	stabilne leczenie lekami przeciwparkinsonowymi: lewodopa, agoniści dopaminy, inhibitory COMT lub MAO-B lub amantadyna
Hattori 2014	lewodopa i inne leki przeciwparkinsonowskie stosowane grupy leków (n): - agoniści dopaminy (25) - inhibitory MAO-B (13) - inhibitory COMT (22) zmiany dawkowania powyższych leków nie były dozwolone w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku ani w okresie dostosowywania dawki apomorfiny

* W 4-tygodniowej fazie oceny ambulatoryjnej (*outpatient phase*)

W kolejnej tabeli przedstawiono optymalne dawki apomorfiny przyjmowane przez pacjentów włączonych do analizowanych badań klinicznych.

Tabela 8.
Średnia dawka stosowanej apomorfiny; APO-PEN vs PL (van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Parametr	Badanie		Średnia dawka (SEM)	
Dawka apomorfiny, mg	van Laar 1993		2,7 (1-5)*	
	Østergaard 1995		3,4 (0,8-6,0)*	
	Dewey 2001		5,4 (0,5)	
	Pfeiffer 2007		4,59 (0,48)**	
	Rascol 2010		5 (1-9)^	
	Hattori 2014	Ustalona jako optymalna (pojedyncza)	2,6 (1-5)*	
		Stosowana w fazie leczenia ambulatoryjnego (całkowita - dzienna)	4,49 (0,2-18,5)*†	
		Stosowana w fazie cross-over (pojedyncza)	2,7 (1-5)*	
Parametr	Badanie		Interwencja	Średnia (SEM)
Liczba iniekcji na dobę***	Dewey 2001		APO-PEN	2,5 (0,2)
			PL	2,3 (0,4)
Parametr	Badanie		Średnia (zakres)	
Liczba dawek dziennych	Hattori 2014	Faza leczenia ambulatoryjnego	APO-PEN	1,55 (0,2-4,6)
		Faza cross-over	APO-PEN	1
			PL	1

*Średnia (zakres); ** Średnia (SEM) typowa skuteczna dawka apomorfiny (wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania byli leczeni apomorfina); ***Maksymalnie 5 iniekcji na dobę było dozwolonych; †Na 30 chorych, którzy weszli do fazy leczenia ambulatoryjnego 4 zmieniło dawkę w ciągu 4 tygodni: zwiększenie dawki o 1 mg – 3 osoby, zmniejszenie dawki o 2 mg – 1 osoba.

5.1. Analizowane punkty końcowe

W poniższej tabeli zestawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy wraz z definicjami i sposobami przedstawienia wyników.

Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; APO-PEN vs PL

	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeller 2007	Rascoll 2010	Hartori 2014
	Definicja i sposób oceny	Definicja i sposób oceny	Definicja i sposób oceny	Definicja i sposób oceny	Definicja i sposób oceny	Definicja i sposób oceny
	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
Punkt końcowy						
Czas trwania stanów off	<p>Ocena badacza – liczba, czas trwania, nasilenie (łagodne, średnie, ciężkie, unieruchomienie) stanów off oceniane przez personele badawczy przez 8 godzin na dobę przez: dwa dni w fazie screeningu, dwa dni w fazie ustalenia progowej dawki apomorfiny, oddzielenie w okresie double-blind, cross-over oraz podczas każdego z wizyt w fazie podtrzymującej. <u>Ocena pacjenta</u> – odnotowane w dzienniku liczba oraz czas trwania stanów off oddzielenie w fazie cross-over oraz przez pierwsze trzy dni każdego okresu dwutygodniowego w fazie podtrzymującej w fazie czuwania (awake time).</p>	<p>Faza cross-over (ocena badaczy, ocena pacjenta)</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SD) w grupie • różnica międzygrupowa różnica średnich (95% CI), p-value <p>Faza screening, cross over 1, cross over 2, podtrzymująca (ocena badaczy, ocena pacjenta):</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (zakres) w grupie 	<p>Łączna liczba godzin w stanie off</p>			
Liczba faz off		<p>Faza cross-over (ocena badaczy, ocena pacjenta)</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia geometryczna (95% CI) w grupie • różnica międzygrupowa różnica średnich (95% CI), p-value <p>Faza screening, cross over 1, cross over 2, podtrzymująca (ocena badaczy, ocena pacjenta),</p>	<p>Liczba przerywanych stanów off po pierwszej i ostatniej dawce analizowanego leku - ocena pacjenta</p> <p>Liczba stanów off na dobę</p>			
Ocena stanów on/off						

	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007	Rascoll 2010	Hattori 2014
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
		<ul style="list-style-type: none"> • średnia (zakres) w grupie 	<p>próżnicy median zmian</p>			
Nastilenie stanów off		<p>Faza cross-over (ocena badaczy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (zakres) w grupie <p>Faza screening, cross over 1, cross over 2, podtrzymująca (ocena badaczy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (zakres) w grupie 				
Czas trwania stanów on	Brak dotychczasowej definicji oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie				<p>Czas trwania stanu on</p>	<p>Czas trwania stanu on, w fazie cross-over oraz w fazie dostosowywania dawki</p>
Wystąpienie stanu on					<p>Liczba pacjentów, u których wystąpił stan on po każdej iniekcji leku</p>	<p>Liczba pacjentów (osobek)</p>
Latencja stanu on	Brak dotychczasowej definicji		<p>Czas do ustąpienia stanu off</p>	<p>Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowana jako</p>	<p>Czas do wystąpienia stanu on</p>	<p>Czas do wystąpienia stanu on, w fazie cross-over oraz w fazie</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • średnia dla wszystkich pacjentów 	<p><u>Ocena pacjenta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia (SEM) w grupie 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia w grupie • różnica międzygrupowa wg. wartości p 	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (zakres) w grupie • różnica międzygrupowa wg. p różnicy median 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia (zakres) w grupie u których wystąpił stan on • liczba pacjentów (osobek)

	van Laar 1993	Østergaard 1995	Dewey 2001	Pfeiffer 2007	Rascoll 2010	Hattori 2014
Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Ocena dyski-nez	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny
Ocena jakości odpowiedzi na leczenie	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

van Laar 1993		Østergaard 1995		Dewey 2001		Pfeiffer 2007		Rascoll 2010		Hattori 2014	
Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja i sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
.	.	Ocena badaczy – ocena stanu zdrowia pacjenta (global clinical impression)	Ogólna poprawa uzyskana przez pacjentów oceniana przez personel podczas ostatniej wizyty (fazy podtrzymującej).
Punkt końcowy	Ocena ogólna										

5.2. Heterogeniczność

Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie badania włączone do rozpatrywanego porównania są randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem. Zgodnie z oceną przeprowadzoną w skali Jadad włączone badania charakteryzują się wysoką (Østergaard 1995, Dewey 2001, Hattori 2014) i bardzo wysoką (van Laar 1993, Pfeiffer 2007, Rascol 2010) wiarygodnością wewnętrzną. W trzech publikacjach nie przedstawiono szczegółów zastosowanej metody randomizacji (Østergaard 1995, Dewey 2001, Hattori 2014), w pozostałych badaniach zastosowano randomizację zgodną z tabelą randomizacyjną (van Laar 1993), z użyciem liczb losowych (Pfeiffer 2007) lub blokową, ze stratyfikacją na ośrodek (Rascol 2010).

Badanie van Laar 1993 przeprowadzono w jednym ośrodku, natomiast pozostałe badania to wieloośrodkowe próby kliniczne.

Włączone badania różnią się zastosowaną metodologią - badanie van Laar 1993 to badanie typu *n-of-1 trial* w którym każdy z analizowanych pacjentów był jednocześnie kontrolą dla samego siebie a proces randomizacji dotyczył nie pacjentów, a poszczególnych interwencji. Trzy badania Østergaard 1995, Rascol 2010 oraz Hattori 2014 obejmowały fazy *cross-over*, natomiast w pozostałych dwóch badaniach (Dewey 2001, Pfeiffer 2007) pacjenci przydzieleni do danej grupy terapeutycznej przyjmowali analizowane interwencje do zakończenia badania (lub przerwania udziału w badaniu).

Analiza ITT została zachowana w badaniach van Laar 1993, Pfeiffer 2007 i Hattori 2014.

Okres obserwacji w poszczególnych badaniach był różnie definiowany. Najdłuższy okres obserwacji porównującej analizowane interwencje zastosowany w badaniu Dewey 2001 wynosił 1 miesiąc; w badaniu Hattori 2014 pacjenci byli dłużej leczeni apomorfina ogółem (12 tygodni w fazie otwartej), ale zaślepienie porównanie z placebo w fazie *cross-over* obejmowało jedynie porównanie pojedynczych dawek podanych w ciągu 2 odrębnych wizyt. W badaniu Østergaard 1993 porównawcza faza *cross-over* trwała łącznie 8 dni (po 4 dni na każdą analizowaną interwencję), a następnie u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu rozpoczęto leczenie apomorfina przez okres 8 tygodni. W badaniu Rascol 2010 faza *cross-over* trwała 3 dni (po 1 dniu na każdą analizowaną interwencję). W badaniu Pfeiffer 2007 faza porównawcza obejmowała podanie jednej dawki analizowanego leku lub placebo; w badaniu van Laar 1993 oceniano 10 kolejnych stanów *off* występujących u każdego z pacjentów.

Badanie Rascol 2010 zaprojektowano w celu porównania trzech interwencji: S90049 (pirybedyl podawany podjęzykowo), apomorfiny w postaci wstrzyknięć oraz placebo, natomiast w badaniu Pfeiffer 2007 porównywano apomorfina w dwóch dawkach (optymalna dawka dopasowana do pacjenta vs optymalna dawka zwiększona o 2 mg) wraz z odpowiadającymi jej formułacjami placebo.

W dwóch badaniach nie przedstawiono hipotezy badawczej (van Laar 1993, Østergaard 1995), w trzech badaniach (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Hattori 2014) założono wyższą skuteczność

apomorfiny nad placebo (badania typu *superiority*). Natomiast w badaniu *Rascol 2010* założono równą skuteczność apomorfiny oraz S90049, a także przewagę skuteczności obu leków nad placebo.

W czterech badaniach (*Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*) pierwszorzędowym punktem końcowym była poprawa sprawności ruchowej, wyrażona zmianą liczby punktów uzyskanych w skali UPDRS (część III, *motor score*) po podaniu analizowanego leku w porównaniu do wartości wyjściowej.

Heterogeniczność kliniczna

W większości badań włączonych do analizy liczebność próby wynosiła ok. 30 chorych, z wyjątkiem dwóch mniej licznych badań *Østergaard 1995* (20 pacjentów) i *van Laar 1993* (5 pacjentów).

Do każdego z badań włączono pacjentów z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których pomimo stosowanej farmakoterapii występowały fluktuacje ruchowe. W badaniu *Østergaard 1995* nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów. Istotną różnicą w kryteriach włączenia pacjentów jest fakt, że w trzech badaniach część (*Østergaard 1995, Rascol 2010*) lub wszyscy (*Pfeiffer 2007*) analizowani pacjenci byli leczeni z użyciem apomorfiny przed włączeniem do badania; natomiast z badania *Dewey 2001* wykluczono pacjentów, którzy wcześniej stosowali apomorfina. W badaniu *Hattori 2014* próba składała się z chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni apomorfina, ale przed zaślepioną oceną w fazie *cross-over* wszyscy chorzy włączeni do badania przechodzili 12-tygodniowy etap samodzielnego stosowania apomorfiny w trybie ambulatoryjnym *open-label*.

Przeciętny wiek pacjentów był najniższy w próbie *van Laar 1993* (54,2 lata); w pozostałych badaniach włączonych do analizy wartość tego parametru wahała się w zakresie od ok. 60 do 67 lat. Na niski wiek pacjentów włączonych do badania *van Laar 1993* z pewnością ma wpływ fakt, iż wśród analizowanych pacjentów znajduje się chory, u którego zdiagnozowano chorobę Parkinsona w wieku 22 lat (29 lat w chwili włączenia do badania). Badanie *Østergaard 1995* i - częściowo - *Hattori 2014* (grupa PL/APO-PEN) charakteryzuje najmniejsza proporcja mężczyzn w porównaniu do pozostałych prób klinicznych (45-47% vs 60-89%).

Badanie włączone do analizy były prowadzone w ośrodkach europejskich (*van Laar 1993, Østergaard 1995, Rascol 2010*) i USA (*Dewey 2001, Pfeiffer 2007*), z wyjątkiem badania *Hattori 2014*, przeprowadzonego w populacji azjatyckiej (Japonia).

Średni czas trwania choroby w momencie włączenia do badania był zbliżony we wszystkich analizowanych próbach. Ze względu na różny sposób przedstawienia parametrów klinicznych w poszczególnych badaniach nie jest możliwe porównanie wszystkich cech analizowanych populacji pacjentów.

W zakresie zastosowanych interwencji leczniczych – pacjentów z grup badanych leczono apomorfina w postaci powtarzalnych wstrzyknięć podskórnych lub placebo (dotychczasowe leczenie konwencjonalne było kontynuowane lub kontynuowane w zmienionych dawkach). Informacje dotyczące stosowanej OTD w większości badań opisane są bardzo ogólnie – leczenie doustne było oparte na lewodopie stosowanej wraz z: inhibitorem dekarboksylazy (badania *van Laar 1993,*

Østergaard 1995) inhibitorem dekarboksylazy i agonistą dopaminy (badanie Dewey 2001), agonistą dopaminy (badanie Pfeiffer 2007) lub agonistą dopaminy, inhibitorem COMT/MAO-B (badania Rascol 2010, Hattori 2014).

Ponadto, w trzech badaniach celem zapobiegania nudnościom mogącym towarzyszyć stosowaniu apomorfiny podawano pacjentom domperidon (van Laar 1993, Østergaard 1995, Rascol 2010), w jednym badaniu chlorowodorek trimetobenzamidu (Dewey 2001); natomiast w badaniu Pfeiffer 2007 nie przedstawiono informacji o stosowaniu antiemetyku (należy mieć na uwadze, iż pacjenci analizowani w badaniu Pfeiffer 2007 przez okres przynajmniej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania przyjmowali apomorfine; leki przeciwwymiotne stosowane są w początkowej fazie leczenia apomorfina a następnie stopniowo wycofywane). W badaniu Hattori 2014 nie stosowano profilaktyki przeciwwymiotnej, dozwolone było natomiast zastosowanie antiemetyku w przypadku wystąpienia nudności w badaniu oraz kontynuacja stosowania leku przeciwwymiotnego, którego stosowanie rozpoczęto wcześniej niż miesiąc przed rozpoczęciem leczenia w badaniu (w niezmięnionej dawce).

W pierwszej fazie badania Dewey 2001 oraz badaniu Rascol 2007 analizowano odpowiedź na analizowane leki u pacjentów znajdujących się w praktycznie zdefiniowanym stanie *off* – uzyskanym poprzez odstawienie stosowanych leków przeciwparkinsonowych na 12 godzin przed podawaniem analizowanego leku. W pozostałych badaniach oraz w drugiej fazie badania Dewey 2001 analizowano wpływ leku na stany *off* występujące u pacjentów pomimo stosowanego leczenia przeciwparkinsonowego.

Rozpatrując oceniane punkty końcowe można stwierdzić, iż we wszystkich badaniach analizowano nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych – jednak z zastosowaniem różnych skal/wskaźników, sposobów przedstawienia wyników. W większości badań oceniano występowanie/czas trwania/nasilenie stanów *off* lub stanów *on*, w trzech badaniach analizowano także występujące u pacjentów dyskinezy. Ze względu na różny sposób przedstawienia wyników oraz zróżnicowanie czasu obserwacji nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy w ocenie skuteczności.

W ocenie bezpieczeństwa możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy dla zbieżnych zdarzeń niepożądanych jedynie dla badań Pfeiffer 2007 i Rascol 2010 (dla jednodniowego okresu obserwacji).

Wnioski

Biorąc pod uwagę opisaną powyżej znaczną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań włączonych do porównania APO-PEN vs PL, w szczególności - zróżnicowanie okresów obserwacji oraz różnorodność badanych punktów końcowych, możliwość przeprowadzenia metaanalizy ogranicza się do nielicznych parametrów w analizie bezpieczeństwa - w jednodniowym okresie obserwacji dla dwóch badań klinicznych (Pfeiffer 2007, Rascol 2010).

5.3. Skuteczność kliniczna

5.3.1. Czas trwania stanów off i on

W dwóch włączonych do analizy badaniach (*Østergaard 1995, Dewey 2001*) oceniono czas trwania stanów off w grupach pacjentów. Ponadto, w dwóch badaniach zamieszczono informacje odnoszące się do stanów on - w badaniu *van Laar 1993* przedstawiono średni czas trwania odpowiedzi na leczenie, natomiast w badaniu *Rascol 2010* i *Hattori 2014* analizowano czas trwania stanów on.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane w drugiej części badania *Dewey 2001* na podstawie dzienniczków prowadzonych przez pacjentów.

Tabela 10.
Mediana czasu trwania stanów off; APO-PEN vs PL (*Dewey 2001*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej, mediana	Wartość p dla różnicy median
<i>Dewey 2001 (II A)</i>	Czas trwania stanów off, liczba godzin/dzień	APO-PEN	5,9 (0,5)	-2,0	p<0,02
		PL	5,9 (0,8)	0,0	
	GRADE			średnia#	

#Brak danych o analizie ITT

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z dzienniczków prowadzonych przez pacjentów uczestniczących w badaniu *Dewey 2001* czas trwania stanów off skrócił się o 2,0 godziny w grupie pacjentów otrzymujących apomorfina, natomiast nie odnotowano zmiany czasu trwania stanu off wśród pacjentów otrzymujących placebo. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów jest znamienna statystycznie ($p=0,02$), a wielkość zmiany w grupie APO-PEN można uznać za klinicznie istotną. Redukcji czasu trwania stanów off nie towarzyszyła redukcja liczby stanów off na dzień.

Poniższa tabela zestawia wyniki dotyczące czasu trwania stanów off analizowane w badaniu *Østergaard 1995*.

Tabela 11.
Średni czas trwania stanu off w fazie cross-over, APO-PEN vs PL (Østergaard 1995)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia liczba minut na dzień (SD)	MD (95% CI)	% zmiana czasu trwania stanów off
Østergaard 1995	Czas trwania stanu off w fazie cross-over – ocena badacza	APO-PEN	17	120 (91)	-167 (-231; -103), p<0,0001	-58%
		PL	17	287 (128)		
	Czas trwania stanu off w fazie cross-over – ocena pacjenta	APO-PEN	16	303 (151)	-313 (-469; -156), p<0,002	-51%
		PL	16	616 (286)		
GRADE				średnia#		

#Analiza ITT nie zachowana

Apomorfina w porównaniu do placebo redukuje o 51% (w ocenie pacjenta) oraz o 58% (w ocenie badaczy) średni dzienny czas trwania stanów off. W ocenie badaczy średni czas trwania stanów off w grupie pacjentów otrzymujących apomorfine był o 167 minut (95%CI: -219,79; -114,21), p<0,0001 krótszy w porównaniu do grupy placebo. W ocenie pacjenta czas trwania stanów off był o 313 minut (95%CI: -425,06; -200,94), p<0,002 krótszy w grupie pacjentów otrzymujących apomorfine w porównaniu do placebo. Uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść apomorfiny. Istotne różnice pomiędzy ocenianymi grupami oraz znaczące zmiany w stosunku do stanu wyjściowego świadczą o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Szczegółowe dane dotyczące czasu trwania stanów off w poszczególnych fazach badania Østergaard 1995 przedstawiono w poniższej tabeli.

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Tabela 12.
Średni czas trwania stanów off w ocenie pacjentów i badaczy – fazy screening, cross-over, podtrzymująca; APO vs PL (Østergaard 1995)

Badanie	Parametr	screening		cross-over 1		cross-over 2		faza pOTDrzymująca			
		Interwencja	N	Średnia liczba minut/dobę (zakres)	Interwencja	N	Średnia liczba minut/dobę (zakres)	Interwencja	N	Średnia liczba minut/dobę (zakres)	
ocena pacjenta											
Østergaard 1995	Czas trwania stanów off	APO-PEN/PL	18	444 (40-810)	APO-PEN	6	336 (128-581)	284 (60-608)	APO-PEN/PL	14	253 (30-485)
					PL	10	681 (315-1005)	509 (165-1188)			
ocena personelu											
Østergaard 1995	Czas trwania stanów off	APO-PEN/PL	19	206 (10-510)	APO-PEN	7	113 (30-173)	126 (19-416)	APO-PEN/PL	14	99 (25-310)
					PL	10	346 (128-480)	203 (30-333)			

W poniższej tabeli zamieszczono dane dla czasu trwania stanu *on* w ocenianych grupach pacjentów (*Rascol 2010*) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów analizowanych w badaniach *van Laar 1993* i *Hattori 2014*.

Tabela 13.
Mediana czasu trwania stanów *on* po podaniu analizowanego leku; APO-PEN vs PL (*van Laar 1993*, *Rascol 2010*, *Hattori 2014*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Średnia* / Mediana ^ (zakres)
<i>van Laar 1993</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, min	APO-PEN	96* (20-120)
<i>Rascol 2010</i>	Czas trwania stanu <i>on</i> po przyjęciu dawki leku, min	APO-PEN	54^ (0-325)
		PL	0^ (0-312)
	GRADE		średnia#
<i>Hattori 2014</i>	Czas trwania stanu <i>on</i> po przyjęciu dawki leku, min	APO-PEN	62,6 (30-127)*†
		PL	51,4 (25-73)*
	GRADE		średnia##

#Brak informacji o analizie ITT; ## analiza ITT nie zachowana – uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpił stan *on*; †dodatkowo podano średnią wartość dla fazy dostosowywania dawki: 68,7 (zakres: 34-215; SD: 33,1) min.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu *Rascol 2010* mediana czasu trwania stanu *on* była istotnie statystycznie dłuższa w grupie pacjentów przyjmujących apomorfina w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,0011$). Uzyskane wyniki można uznać za istotne klinicznie.

W badaniu *Hattori 2014*, w grupie pacjentów u których uzyskano stan *on* (tj. 25 chorych w fazie leczenia apomorfina i 5 chorych w fazie placebo), średnio stan *on* wywołany podaniem apomorfiny trwał dłużej niż po iniekcji placebo, niemniej różnicy nie poddano testowi statystycznemu.

5.3.2. Liczba stanów *off*

W dwóch badaniach (*Østergaard 1995*, *Dewey 2001*) analizowano liczbę stanów *off* w grupie pacjentów leczonych apomorfina lub otrzymujących placebo.

Tabela 14.
Średnia liczba stanów off w fazie cross-over; APO-PEN vs PL (Østergaard 1995)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia geometryczna na dzień (95%CI) SD	Różnica średnich (95%CI)	Procentowa zmiana; APO-PEN vs PL
Østergaard 1995 (II A)	Liczba stanów off – ocena pacjenta	APO-PEN	16	4,70 (1,10; 20,40) SD (18,11)	0,44 (-7,51; 8,39)	10 (-11; 37), NS
		PL	16	4,26 (1,10; 16,10) SD (14,07)		
	GRADE		średnia#			
	Liczba stanów off – ocena badaczy	APO-PEN	17	2,61 (0,60; 11,20) SD (10,31)	0,66 (-3,89; 5,21)	34 (5; 70), p<0,02
		PL	17	1,95 (0,40; 9,40) SD (8,75)		
	GRADE		średnia#			

#analiza ITT nie zachowana

Autorzy badania Østergaard 1995 przedstawili informację, iż w ocenie pacjentów nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średniej liczbie stanów off na dzień. Obliczona różnica średnich liczby stanów off na dzień wynosi 0,44 (95% CI: -7,51; 8,39). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji liczba stanów off wzrosła w grupie pacjentów otrzymujących placebo o 10% w porównaniu z grupą pacjentów leczonych apomorfina. Uzyskane różnice nie były istotne statystycznie.

W ocenie personelu medycznego średnia liczba stanów off na dzień wzrosła o 34% (p<0,02) w grupie pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do pacjentów przyjmujących apomorfina. Obliczona różnica średnich wynosi 0,66 (95% CI: -3,98; 5,21) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie stanów off w poszczególnych stopniach nasilenia.

Tabela 15.
Nasilenie stanu off w fazie cross-over, APO-PEN vs PL (Østergaard 1995)

Badanie	Parametr	Interwencja	n (%)
Østergaard 1995 (II A)	Nasilenie stanu off - łagodne	APO-PEN	68 (33)
		PL	13 (12)
	Nasilenie stanu off - średnie	APO-PEN	91 (45)
		PL	49 (46)
	Nasilenie stanu off - ciężkie	APO-PEN	40 (20)
		PL	39 (36)
	Nasilenie stanu off - unieruchomienie	APO-PEN	4 (2)
		PL	6 (6)
	Łączna liczba stanów off	APO-PEN	203 (100)
		PL	107 (100)

n –liczba stanów off w danym nasileniu, % - odsetek jaki stanowi stan off w danym nasileniu w stosunku do wszystkich stanów off

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w badaniu Østergaard 1995 rozkład nasilenia stanów off wykazał wysoce istotny efekt leczenia z użyciem apomorfiny w porównaniu do placebo.

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Tabela 16.

Średnia liczba stanów off w ocenie pacjentów oraz średnia liczba oraz nasilenie stanów off w ocenie badaczy – fazy screening, cross-over (1 i 2), podtrzymująca; APO-PEN vs PL (Østergaard 1995)

Badanie	Parametr	screening		cross-over 1		cross-over 2		faza podtrzymująca			
		Interwencja	N	średnia (zakres)	Interwencja	N	średnia (zakres)	N	średnia (zakres)		
ocena pacjenta											
Liczba stanów off	APO-PEN / PL	18	4,4 (1,7-7,7)	APO-PEN	6	5,7 (1,0-9,8)	10	5,5 (1,0-9,8)	14	APO-PEN	5,8 (1,0-12,7)
					PL	10		4,7 (2,2-8,0)			
ocena personelu											
Liczba stanów off	APO-PEN / PL	19	2,1 (0,0-4,0)	APO-PEN	7	3,1 (0,8-5,0)	10	3,1 (0,5-5,0)	14	APO-PEN	2,9 (0,0-5,0)
					PL	10		2,7 (0,8-5,7)			
Nasilenie stanów off*	APO-PEN / PL	19	2,2 (1-4)	APO-PEN	7	1,9 (1-4)	10	1,9 (1-4)	14	APO-PEN	1,8 (1-3)
					PL	10		2,4 (1-4)			

*Nasilenie stanów off oceniano w skali 0-4, gdzie 0 oznaczał brak stanu off, 1-łagodny, 2-średni, 3- ciężki stan off, 4 - unieruchomienie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla drugiej części badania Dewey 2001 – wyniki uzyskane w oparciu o dziennik prowadzony przez pacjentów.

Tabela 17.
Średnia liczba przerwanych stanów off; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)

Badanie	Parametr	Interwencja	Średnia lub mediana (SEM)
Dewey 2001 (II A)	Liczba przerwanych stanów off na pacjenta, %	APO-PEN	95 (2,4)
		PL	23 (13)
	Średni odsetek przerwanych stanów off, % Pierwsza dawka dzienna	APO-PEN	96,5 (9,9)
		PL	nie określono
	Średni odsetek przerwanych stanów off, % Ostatnia dawka dzienna	APO-PEN	95,3 (12,7)
		PL	nie określono
	Średnia zmiana liczby stanów off na dobę	APO-PEN	-0,1
		PL	-0,3

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli, stosowanie apomorfiny istotnie częściej przerywało stany off w porównaniu do placebo (95% vs 23% przerwanych stanów off, $p < 0,001$). Nie odnotowano istotnej różnicy w odsetku przerwanych stanów off po pierwszej i ostatniej dawce analizowanego leku.

5.3.3. Wystąpienie stanu on

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z badań Rascol 2010 i Hattori 2014, dotyczące liczby pacjentów, którzy przeszli w stan on po podaniu analizowanego leku.

Tabela 18.
Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił stan on po podaniu dawki leku; APO-PEN vs PL (Rascol 2010, Hattori 2014)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT
Rascol 2010 (II A)	Wystąpienie stanu on	APO-PEN	30	29 (97)	79,75 (9,19; 3399,03)	3,63 (2,16; 6,83)	2,63 (1,16; 5,83)	0,7 (0,50; 0,84)	2 (2; 3)
		PL	30	8 (27)					
	GRADE		średnia#						
Hattori 2014 (II A)	Wystąpienie stanu on	APO-PEN	28	25 (89,3)	38,33 (6,97; 252,00)	5,00 (2,46; 11,42)	4,00 (1,46; 10,42)	0,71 (0,48; 0,85)	2 (2; 3)
		PL	28	5 (17,9)					
	GRADE		wysoka						

#analiza ITT nie zachowana

Wartości ilorazu szans obliczone na podstawie wyników badań *Rascol 2010* i *Hattori 2014* są istotne statystycznie i wskazują, że szansa wystąpienia stanu *on* po podaniu apomorfiny jest wielokrotnie wyższa niż po zastosowaniu samej OTD z placebo. Wartości NNT są bardzo niskie – 2 (95% CI: 2; 3), na podstawie każdego z badań – co oznacza, że wykazana korzyść w postaci wystąpienia stanu *on* u chorego jest również istotna klinicznie.

Dodatkowo w badaniu *Hattori 2014* we wcześniejszej fazie dostosowywania dawki stan *on* po podaniu apomorfiny wystąpił u wszystkich 30 (100%) chorych leczonych w tym etapie badania.

5.3.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane dotyczące latencji stanu *on*. W badaniu *Pfeiffer 2007* czas do rozpoczęcia odpowiedzi był oceniany na podstawie odczuć pacjentów w odniesieniu do poprawy ich mobilności.

Tabela 19.
Średni czas do wystąpienia subiektywnej poprawy mobilności pacjenta po przyjęciu dawki analizowanego leku [min]; APO-PEN vs PL (*van Laar 1993, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*)

Parametr	Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	Różnica średnich (95% CI), p
Latencja stanu <i>on</i> [min]	<i>van Laar 1993</i>	APO-PEN/PL	5	7,3 (1,5-15)*	-
		APO-PEN	18	22 (10,18)	-23 (-33,17; -12,83), p<0,0001
	<i>Dewey 2001</i>	PL	8	45 (16,12)	
		GRADE	średnia#		
	<i>Pfeiffer 2007</i>	APO-PEN łącznie	35	7,26	p=0,0058
		PL łącznie	27	11,44	
		GRADE	wysoka		
	<i>Rascol 2010</i>	APO-PEN	30	16 (7-180)**	11,3 (4,9; 26,0)***, p<0,001
		PL	30	180 (15-189)**	
		GRADE	średnia#		
	<i>Hattori 2014</i>	APO-PEN	25	14,2 (2-34)^†	2,8 (b.d.), b.d.
		PL	5	11,4 (2-25)^	
		GRADE	średnia##		

*średnia (zakres); **mediana (zakres); ***HR (95% CI); #analiza ITT nie zachowana; ##analiza ITT nie zachowana – uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpił stan *on*; ^średnia (zakres); †dodatkowo podano średnią wartość dla fazy dostosowywania dawki: 16,8 (zakres: 1-50; SD: 9,3) min.

Zgodnie z informacjami zamieszczony w powyższej tabeli czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu do pacjentów otrzymujących apomorfine, we wszystkich analizowanych badaniach, w których oceniono istotność statystyczną różnicy.

W badaniu *Hattori 2014* omawianej różnicy nie testowano statystycznie, a latencja odpowiedzi po leku i placebo była zbliżona (w podgrupie pacjentów, u których odpowiedź w postaci wystąpienia stanu *on* została uzyskana).

Istotna różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi oraz zgodność uzyskanych wyników w większości analizowanych badań pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

5.3.5. Nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych

5.3.5.1. Ocena w skali UPDRS

Skala UPDRS obejmuje ocenę ogólną pacjenta biorąc pod uwagę zarówno zaburzenia ruchowe jak i pogorszenie sprawności u pacjentów z chorobą Parkinsona. Skala obejmuje 4 składowe: część I obejmująca pozaruchowe aspekty doświadczeń życia codziennego, część II – ruchowe aspekty doświadczeń życia codziennego, część III – sprawność ruchową, część IV – powikłania ruchowe. Łączna maksymalna liczba punktów wynosi 199 co oznacza wynik najgorszy (całkowita niepełnosprawność) podczas gdy wynik 0 oznacza brak niepełnosprawności. Szczegółowy opis skali zamieszczono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego [4].

Zmiana liczby punktów w skali UPDRS cz. III (*motor score*) po podaniu analizowanego leku w stosunku do wartości wyjściowej była głównym punktem końcowym analizowanym w badaniach *Dewey 2001*, *Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010* i *Hattori 2014*. Należy mieć na uwadze, iż oceny dokonywano w badaniach *Dewey 2001* i *Rascol 2011* u pacjentów znajdujących się w praktycznie zdefiniowanym stanie *off* (osiągniętym poprzez zatrzymanie stosowania leków przeciwparkinsonowymi przez noc), natomiast w badaniu *Pfeiffer 2007* nie zastosowano okresu *wash-out*. Dla badania *Pfeiffer 2007* w poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane przed oraz w 20 minut po podaniu analizowanych leków. W badaniu *Hattori 2014* zmianę oceniono w 20-40 min. po podaniu.

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Średnia liczba punktów w skali UPDRS cz. III (motor score) po przyjęciu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia liczba punktów w stanie off (SEM)	Średnia liczba punktów w w stanie on (SEM)	Średnia zmiana liczby punktów (SEM)	Procento wa średnia zmiana liczby punktów (SEM)	Różnica średnich zmian liczby punktów (95% CI)
Dewey 2001		APO-PEN	20	39,7 (2,0)	15,8 (2,4)	-23,9 (1,9)	-62 (4,4)	p<0,001
		PL	9	36,3 (2,3)	36,2 (3,1)	-0,1 (1,3)	-1 (3,7)	
		GRADE	średnia#					
Pfeiffer 2007	Liczba punktów w skali UPDRS, cz. III (motor score)	APO-PEN	19	-	-	-23,7	-	p<0,0001
		PL	13	-	-	-6,8	-	
		APO-PEN łącznie	35	-	-	-24,2	-58,7	p<0,0001
		PL łącznie	27	-	-	-7,4	24,1	
		GRADE	wysoka					
Rascol 2010		APO-PEN	30	37,3 (16,0)	-	-24,3 (12,4*)	-66 (23)	-17,1 (-22,3; -11,9) p<0,001
		PL	30	37,6 (16,6)	-	-7,2 (9,0*)	-8 (27)	
		GRADE	średnia#					
Hattori 2014		APO-PEN	28	16,9 (15,2*)	-	-24,5 (-28,5; -20,4)†‡	-60^	-22,1 (-27,8; -16,4) p<0,001
		PL		39,9 (18,6*)	-	-2,3 (-6,4; 1,7)†	-5^	
		GRADE	wysoka					

*SD, #analiza ITT nie zachowana; †LS mean (95% CI); ‡ dodatkowo podano wartość dla fazy dostosowywania dawki: średnia zmiana (SD) = -28,2 (13,5); ^obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w pierwszej fazie badania Dewey 2001 stosowanie apomorfiny skutkowało istotnie większą poprawą w ocenie funkcji motorycznych mierzonych skalą UPDRS w porównaniu ze stosowaniem placebo (62% vs 1%, p<0,001). Różnica średnich zmian obliczona dla danych pochodzących z badania Rascol 2010 wynosi 17,1 (95% CI: -22,3; -11,9) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść apomorfiny (p<0,001).

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu Pfeiffer 2007 stosowanie apomorfiny istotnie redukuje zaburzenia funkcji ruchowych w porównaniu do placebo (-23,7 vs -6,8, p<0,0001) – ocena dokonana w 20 minut po przyjęciu analizowanych leków.

W badaniu *Hattori 2014* również stwierdzono, że podanie apomorfiny istotnie zredukowało zaburzenia funkcji ruchowych występujące w stanie *off* - liczba punktów w skali UPDRS cz. III uległa obniżeniu o 60% w 20-40 min. po zastosowaniu leku, przy zaledwie 5-procentowej zmianie po podaniu placebo. Różnica średnich zmian wyniosła 22,1 (95% CI: 16,4; 27,8) punkty na korzyść apomorfiny i była istotna statystycznie.

Istotna różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi oraz zgodność uzyskanych wyników pomiędzy analizowanymi badaniami pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanych wyników.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki uzyskane w badaniu *Østergaard 1995* – oceny dokonano w czterech podskalach UPDRS.

Tabela 21.
Liczba punktów w skali UPDRS; APO-PEN vs PL (*Østergaard 1995*)

Badanie	Parametr	Faza screening (N=19)	Faza podtrzymująca – tydzień 4 (N=14)	Faza podtrzymująca – tydzień 8 (N=14)
<i>Østergaard 1995 (II A)</i>	Liczba punktów w skali UPDRS część I, średnia (zakres)	1,2 (0,0-3,0)	0,7 (0,0-2,0)	0,8 (0,0-3,0)
	Liczba punktów w skali UPDRS część II, średnia (zakres)	18,3 (7,0-27,0)	15,1 (5,0-24,0)	13,2 (5,0-22,0)
	Liczba punktów w skali UPDRS część III, średnia (zakres)	9,8 (1,5-22,2)	6,9 (0,5-14,4)	6,7 (1,0-14,4)
	Liczba punktów w skali UPDRS część IV, średnia (zakres)	9,5 (5,0-14,0)	7,9 (4,0-13,0)	7,7 (3,0-11,0)

Część I – zachowanie, nastrój; część II – aktywność codzienna (w trakcie stanów *off*); część III – ocena motoryczna (oceniwana w stanach *on*); część IV – powikłania leczenia

Niewielkie różnice w liczbie punktów uzyskanych w skali UPDRS przez pacjentów w początkowej vs końcowej fazie badania były raportowane w badaniu *Østergaard 1995*.

W badaniu *Pfeiffer 2007* analizowano również średnią zmianę liczby punktów w skali UPDRS cz. III (*motor score*) w 10 oraz 90 minut po podaniu analizowanego leku (apomorfina vs placebo) oraz procentową zmianę liczby punktów w skali UPDRS w 10 i 90 minut po przyjęciu apomorfiny lub placebo.

Tabela 22.
Średnia zmiana liczby punktów oraz średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali UPDRS cz. III (*motor score*) w 10 i 90 minut po podaniu APO-PEN vs PL (*Pfeiffer 2007*)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia zmiana liczby punktów	Wartość p dla różnicy średnich zmian
<i>Pfeiffer 2007 (II A)</i>	Liczba punktów w skali UPDRS w 10 minut po przyjęciu dawki analizowanego leku	APO-PEN	19	-16,5*	p=0,0052
		PL	13	-6,6*	
		APO-PEN łącznie	35	-19,9	p<0,0001

		PL łącznie	27	-5,6	
	GRADE		wysoka		
	Liczba punktów w skali UPDRS w 90 minut po przyjęciu dawki analizowanego leku	APO-PEN	19	-4,8*	p=0,8751
		PL	13	-4,1*	
		APO-PEN łącznie	35	-5,8*	p=0,8558
		PL łącznie	27	-4,9*	
	GRADE		wysoka		
Badanie	Parametr	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana liczby punktów	Wartość p dla różnicy średnich procentowych zmian
Pfeiffer 2007 (II A)	Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali UPDRS w 10 minut po przyjęciu analizowanego leku	APO-PEN łącznie	35	-48,9	p<0,0001
		PL łącznie	27	-19,3	
	GRADE		wysoka		
	Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali UPDRS w 90 minut po przyjęciu analizowanego leku	APO-PEN łącznie	35	bd	p=0,9031
		PL łącznie	27	bd	
GRADE		wysoka			

*Dane pochodzą z opracowania Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review odnalezionego na stronie FDA [data on file].

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli można stwierdzić, że działanie apomorfiny pozwala na uzyskanie istotnej poprawy w odniesieniu do nasilenia zaburzeń funkcji motorycznych mierzonych skalą UPDRS cz. III (*motor score*) w 10 i 20 minut po podaniu leku w porównaniu do stosowanego komparatora. Redukcja liczby punktów w grupie APO-PEN wynosiła 16,5 punktu (-48,9%) w porównaniu do 6,6-punktowej (-19,3%) redukcji w grupie PL po 10 minutach natomiast po 20 minutach redukcja liczby punktów w grupie APO-PEN wynosiła 58,7% w porównaniu do 24,1% wzrostu w grupie PL. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były znamienne statystycznie ($p=0,0052$ dla wartości punktowej, $p<0,0001$ dla wartości procentowej po 10 minutach oraz $p<0,0001$ zarówno dla wartości procentowej jak i punktowej po 20 minutach). Wielkość i kierunek zmian w grupach APO-PEN i placebo świadczy również o klinicznej istotności omawianych różnic.

Zmiany w uzyskanej przez pacjentów liczbie punktów w skali UPDRS cz. III (*motor score*) oceniane w 90 minut po podaniu analizowanych leków nie były istotnie różne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Odpowiedź na leczenie mierzona zmianą liczby punktów w skali UPDRS cz. III (*motor score*) w zależności od podanej dawki apomorfiny została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali UPDRS po podaniu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)

Badanie	Parametr	Analizowana dawka	Interwencja	Średnia zmiana, SEM [liczba przypadków]	Wartość p
Dewey 2001 (II A)	Średnia procentowa zmiana liczby punktów uzyskanych w skali UPDRS	Maksymalna analizowana dawka	APO-PEN	-62 (4,4) [20]	<0,001
			PL	-1,0 (3,7) [9]	
		Przedostatnia dawka*	APO-PEN	-42 (5,5) [20]	<0,001
			PL	-4,5 (2,4) [9]	
		2 mg (0,2 ml)	APO-PEN	-32 (6,0) [20]	0,02
			PL	-6,3 (7,0) [9]	
		4 mg (0,4 ml)	APO-PEN	-40 (7,0) [17]	0,001
			PL	-3,0 (3,8) [9]	
		6 mg (0,6 ml)	APO-PEN	-43 (8,7) [10]	0,002
			PL	1,0 (6,8) [9]	
		8 mg (0,82 ml)	APO-PEN	-64 (7,5) [5]	0,004
			PL	-4,8 (2,7) [8]	
		10 mg (1,0 ml)**	APO-PEN	-32 (29) [2]	0,09
			PL	-1,5 (4,1) [8]	

*Dawka o 2 mg niższa od maksymalnej analizowanej dawki lub wynosiła 2 mg jeśli wyższa dawka nie była analizowana; **Tylko dwóch pacjentów otrzymało dawkę apomorfiny wynoszącą 10 mg. U jednego pacjenta zmiana liczby punktów wyniosła -61,3% natomiast u drugiego pacjenta -3,9%.

Dane przedstawione w powyższej tabeli wskazują na fakt, iż apomorfina istotnie zmniejszała nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych mierzonych w skali UPDRS cz. III (niezależnie od zastosowanej optymalnej dawki) w porównaniu do placebo.

5.3.5.2. Ocena w skali Columbia

W jednym badaniu *van Laar 1993* analizowano odpowiedź pacjentów na apomorfinę lub placebo w oparciu o wynik uzyskany w skali Columbia. Skala Columbia składa się z 5 domen oceniających: drzenie, sztywność, chód, bradykinezję oraz stabilność w 5-punktowej skali.

Tabela 24.
Wyniki uzyskane w skali Columbia; APO-PEN vs PL (van Laar 1993)

Badanie	Parametr	Uzyskana odpowiedź
van Laar 1993	Ocena w skali Columbia	Średnia zmiana liczby punktów uzyskanych w skali Columbia osobno dla każdej z domen wskazuje na istotną poprawę po przyjęciu apomorfiny ($p < 0,001$), z największą poprawą widoczną dla drżenia i stabilności w porównaniu do placebo. Średnia suma liczby punktów uzyskanych w skali Columbia analizowana dla każdego z pacjentów osobno wskazuje, iż jedynie u jednego pacjenta nie wystąpiła istotna statystycznie poprawa po przyjęciu apomorfiny w porównaniu do placebo ($p = 0,29$), natomiast u 4 pacjentów wystąpiła istotna statystycznie poprawa ($p = 0,00-0,03$).

Ze względu na brak danych opisujących wielkość zmian w skali Columbia dokonanie oceny klinicznej istotności przedstawionych różnic nie jest możliwe.

5.3.5.3. Ocena pacjentów z użyciem testu WSST

W dwóch badaniach oceniano nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych z użyciem testu WSST.

Zmiana liczby punktów uzyskanych w teście WSST była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w pierwszej fazie badania Dewey 2001. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Średnia zmiana liczby punktów uzyskana w teście WSST; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)

Badanie	Parametr	Interwencja	Średnia liczba punktów w stanie off (SEM)	Średnia zmiana liczby punktów w stanie on (SEM)	Średnia zmiana liczby punktów	Procentowa średnia zmiana liczby punktów	Wartość p
Dewey 2001	WSST, mediana (Q3 – Q1) w pierwszej fazie badania	APO-PEN	552 (9820)	128 (97)	-402 (9701)	-65 (65)	$p < 0,001$
		PL	273 (9734)	323 (9804)	0 (29)	0 (14)	
GRADE			średnia#				

*Maksymalna liczba punktów w Webster Step-Second wynosi 9999. Zmienność określona została jako Q3-Q1, co wskazuje na różnice pomiędzy 75-tym a 25-tym percentylem; #brak informacji o analizie ITT

Uzyskane w badaniu Dewey 2001 wyniki wskazują na istotną statystycznie redukcję nasilenia zaburzeń funkcji ruchowych ocenianych skalą WSST w grupie APO-PEN w porównaniu do grupy PL ($p < 0,001$). Wielkości i kierunki zmian w porównywanych grupach świadczą ponadto o istotności klinicznej różnicy na korzyść APO-PEN.

Test Webster step-seconds (WSST) był również wykorzystany do oceny odpowiedzi pacjentów w badaniu Pfeiffer 2007.

W poniższej tabeli przedstawiono średnią zmianę liczby punktów w teście WSST po 7,5; 10; 15; 20 oraz 40 minutach po podaniu analizowanego leku.

Tabela 26.
Średnia zmiana liczby punktów w teście WSST w 7,5; 10; 15; 20; 40 minut po przyjęciu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007)

Badanie	Parametr	Czas po przyjęciu dawki leku	Interwencja	N	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej	p value		
Pfeiffer 2007	Liczba punktów w WSST	7,5 minut	APO-PEN łącznie	35	-269,5	0,0230		
			PL łącznie	27	-58,0			
		10 minut	APO-PEN łącznie	35	-400,5	0,0050		
			PL łącznie	27	-78,0			
		15 minut	APO-PEN łącznie	35	-426,5	0,0005		
			PL łącznie	27	-66,0			
		20 minut	APO-PEN łącznie	35	-462,5	p<0,0001		
			PL łącznie	27	-39,9			
		40 minut	APO-PEN łącznie	35	-445,0	0,0004		
			PL łącznie	27	-62,5			
		GRADE				wysoka		

We wszystkich analizowanych w badaniu Pfeiffer 2007 punktach czasowych uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść apomorfiny w porównaniu do placebo. Wielkości i kierunki zmian w porównywanych grupach świadczą ponadto o istotności klinicznej różnicy na korzyść APO-PEN.

5.3.5.4. Ocena w skali *hand-tapping*

Średnia zmiana liczby punktów w skali *hand-tapping* po podaniu apomorfiny była drugorzędowym punktem końcowym w analizie skuteczności pierwszej fazy badania Dewey 2001.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Średnia zmiana liczby punktów uzyskana w skali *hand-tapping* po podaniu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)

Badanie	Parametr	Interwencja	Średnia liczba punktów w stanie off (SEM)	Średnia zmiana liczby punktów w stanie on (SEM)	Średnia zmiana liczby punktów	Procentowa średnia zmiana liczby punktów	Wartość p
Dewey 2001	Liczba punktów w skali <i>hand-tapping</i>	APO-PEN	265 (22)	374 (24)	109 (23)	88 (51)	p<0,001
		PL	255 (16)	243 (19)	-12 (14)	-4 (5,3)	
	GRADE		średnia#				

Brak informacji o analizie ITT

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w powyższej tabeli odnotowano istotnie statystyczne zwiększenie liczby punktów uzyskanych w skali *hand-tapping* w grupie pacjentów stosujących apomorfinę w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (p<0,001). Wielkości i kierunki zmian w porównywanych grupach świadczą ponadto o istotności klinicznej różnicy na korzyść APO-PEN.

5.3.6. Nasilenie dyskinez

Nasilenie dyskinez oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane dotyczące oceny nasilenie dyskinez raportowane w pierwszej i drugiej fazie badania Dewey 2001.

Tabela 28.
Stopień nasilenia dyskinez – pierwsza i druga faza badania; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)

Badanie	Parametr	Interwencja	Mediana w stanie off (Q3 - Q1)	Mediana w stanie on (Q3 - Q1)	Średnia zmiana median	Wartość p
Dewey 2001	Nasilenie dyskinez* - pierwsza faza badania	APO-PEN	0	1 (1,5)	1 (1,5)	p<0,001
		PL	0	0	0	
	GRADE		średnia#			

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia	Różnica średnich	Wartość p
Dewey 2001	Nasilenie dyskinez* - druga faza badania	APO-PEN	4 tygodnie	1,6	0,4	p=0,81
		PL		1,2		
	GRADE		średnia#			

*Stopień ciężkości nasilenia dyskinez: 0. brak, 1. minimalny wpływ, 2. zaburzenia ruchów dobrowolnych, 3. intensywne dyskinezy ograniczające normalną aktywność, 4. gwałtowne dyskinezy. Zmienność określona została jako Q3-Q1, co wskazuje na różnice pomiędzy 75-tym a 25-tym percentylem; #Brak informacji o analizie ITT

Wyniki przedstawione w powyższej tabeli wskazują na istotne różnice w nasileniu dyskinez na korzyść grupy PL w pierwszej fazie badania ($p < 0,001$) oraz brak różnic w nasileniu dyskinez odczuwanych przez pacjentów po APO-PEN w porównaniu z grupą kontrolną w drugiej fazie badania ($p = 0,81$).

W poniższej tabeli zestawiono informacje dotyczące występowania dyskinez w badaniach (van Laar 1993, Østergaard 1995, Pfeiffer 2007, Rascol 2010).

Tabela 29.
Dyskinezy (van Laar 1993, Østergaard 1995, Pfeiffer 2007, Rascol 2010)

Badanie	Parametr	Interwencja	Informacje zawarte w publikacji	
van Laar 1993	Dyskinezy	APO-PEN/PL	4 pacjentów doświadczyło dyskinez jednocześnie z maksymalną odpowiedzią na leczenie	
Rascol 2010		APO-PEN	76% (22/29) pacjentów, którzy po podaniu analizowanego leku przeszli do stanu <i>on</i> doświadczyło dyskinez	
Pfeiffer 2007		APO-PEN vs PL	Pacjenci otrzymujący apomorfina odnotowali znaczący wzrost w skali oceniającej nasilenie dyskinez w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo zarówno w 10 minut ($p = 0,0021$) jak i 20 minut ($p < 0,0001$) po podaniu analizowanego leku. W 90 minut po podaniu analizowanego leku nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów ($p = 0,2536$).	
Østergaard 1995	Czas trwania dyskinez, średnia (SD) [min/dz]	APO-PEN	164 (132)	W grupie pacjentów leczonych apomorfina odnotowano 67% wzrost średniego czasu trwania ruchów mimowolnych w ciągu dnia w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Średnia liczba okresów mimowolnych ruchów w grupie APO wzrosła o 35% w porównaniu z grupą PL (średnia geometryczna: 2,19 vs 1,62). Nie odnotowano istotnych różnic w nasileniu ruchów mimowolnych pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów.
		PL	98 (102)	

Z powyższego zestawienia wyników w zakresie wpływu APO-PEN na dyskinezy można wnioskować, że stosowanie tej interwencji może nasilać ten niekorzystny objaw choroby lub wydłużać czas jego

trwania. Wielkość tego wpływu w poszczególnych badaniach była zróżnicowana, w związku z czym istotność kliniczna tego efektu jest trudna do jednoznacznej oceny.

5.3.7. Jakość życia

W badaniu *Østergaard 1995* przedstawiono informacje dotyczące jakości życia. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Informacje dotyczące jakości życia (*Østergaard 1995*)

Badanie	Parametr	Informacje zawarte w publikacji
<i>Østergaard 1995</i>	Jakość życia	Zgodnie z wynikami kwestionariusza 11 z 14 pacjentów uznało, iż korzystanie z apomorfiny wzmocniło ich uczucie wolności. Po 8 tygodniach badania 13 z 14 pacjentów samodzielnie wykonywało iniekcje, natomiast 11 z 13 pacjentów uznało wykonanie iniekcji z użyciem pena za bardzo łatwe, łatwe lub raczej łatwe. Większość pacjentów (11 z 14) nie obawiało się wykonywania wstrzyknięć.

Ze względu na brak wyników oceny jakości życia dla interwencji kontrolnej, nie oceniono istotności statystycznej ani klinicznej różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące jakości uzyskanej odpowiedzi na leczenie przedstawione w badaniu *Dewey 2001*.

Tabela 31.
Szczegółowe dane dotyczące jakości odpowiedzi na leczenie; APO-PEN vs PL (*Dewey 2001*)

Badanie	Parametr	Interwencja	Średnia lub mediana (SEM)	Wartość p
<i>Dewey 2001</i>	Jakość uzyskanej odpowiedzi na leczenie*	APO-PEN	1,9	p=0,41
		PL	1,8	
	GRADE			średnia#

* 0 – brak odpowiedzi, 1 – niewielka zmiana, 2 – umiarkowana zmiana, 3 – wyraźna poprawa
#Brak informacji o analizie ITT

Zgodnie z informacjami zawartymi w powyższej tabeli nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w uzyskanej jakości odpowiedzi na leczenie pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi (p=0,41); wielkości liczbowe nie wskazują również na różnicę istotną klinicznie.

5.3.8. Redukcja dawki lewodopy

Autorzy badania *Østergaard 1995* przedstawili informację, iż niewielka zmiana dawki przyjmowanej lewodopy w fazie *cross-over* badania odnotowano u jednego pacjenta, natomiast w fazie podtrzymującej badania u 8 pacjentów.

5.3.9. Ocena zgodnie z *global clinical impressions*

W badaniu Østergaard 1995 przedstawiono informacje dotyczące oceny dokonywanej przez personel medyczny (*global clinical impressions*). Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Informacje dotyczące jakości życia (Østergaard 1995)

Badanie	Parametr	Informacje zawarte w publikacji
Østergaard 1995	<i>Global clinical impressions</i>	u 12 z 14 pacjentów, którzy ukończyli fazę podtrzymującą badania raportowano dużą lub bardzo dużą poprawę podczas ostatniej wizyty. Dwóch pacjentów raportowało jedynie minimalną poprawę. Żaden pacjent nie odnotował pogorszenia swojego stanu zdrowia podczas fazy podtrzymującej.

Dostępne dane są niewystarczające do przeprowadzenia oceny klinicznej istotności wyniku.

5.4. Bezpieczeństwo

Ze względu na różnice w okresie obserwacji zdecydowano o przedstawieniu metaanalizy dwóch badań o jednakowym okresie obserwacji (*Pfeiffer 2007, Rascol 2010*) oraz osobnej analizie danych pochodzących z pozostałych badań.

Ze względu na sposób przedstawienia wyników w publikacji *Pfeiffer 2007* dla grup: APO, APO+2, APO łącznie oraz PL łącznie autorzy niniejszego raportu zdecydowali o przedstawieniu porównania pomiędzy grupą APO otrzymującą analizowaną interwencję w optymalnej dawce (zgodnie z PICO) z grupą placebo łącznie.

W publikacji z badania *Hattori 2014* opisano zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły w badaniu ogółem, bez wyodrębnienia fazy porównawczej *cross-over*, uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę apomorfiny w dowolnej fazie badania. Zdarzenia niepożądane raportowano łącznie dla całego badania, bez wyodrębnienia stanów, które wystąpiły po podaniu placebo.

5.4.1. Zgony

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacjach z badań *Pfeiffer 2007* i *Rascol 2010* w trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zgonów ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

5.4.2. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

W czterech badaniach (*Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*) zamieszczono informacje o liczbie i odsetku pacjentów, u których w trakcie badania wystąpiło co najmniej jedno, jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane. W badaniu *Hattori 2014* podano również informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych w podziale na stopnie nasilenia – ostrych i umiarkowanych oraz następstwa – wycofanie z badania bądź redukcję dawki.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 33.

Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego – jakiegokolwiek, ostrego lub umiarkowanego; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

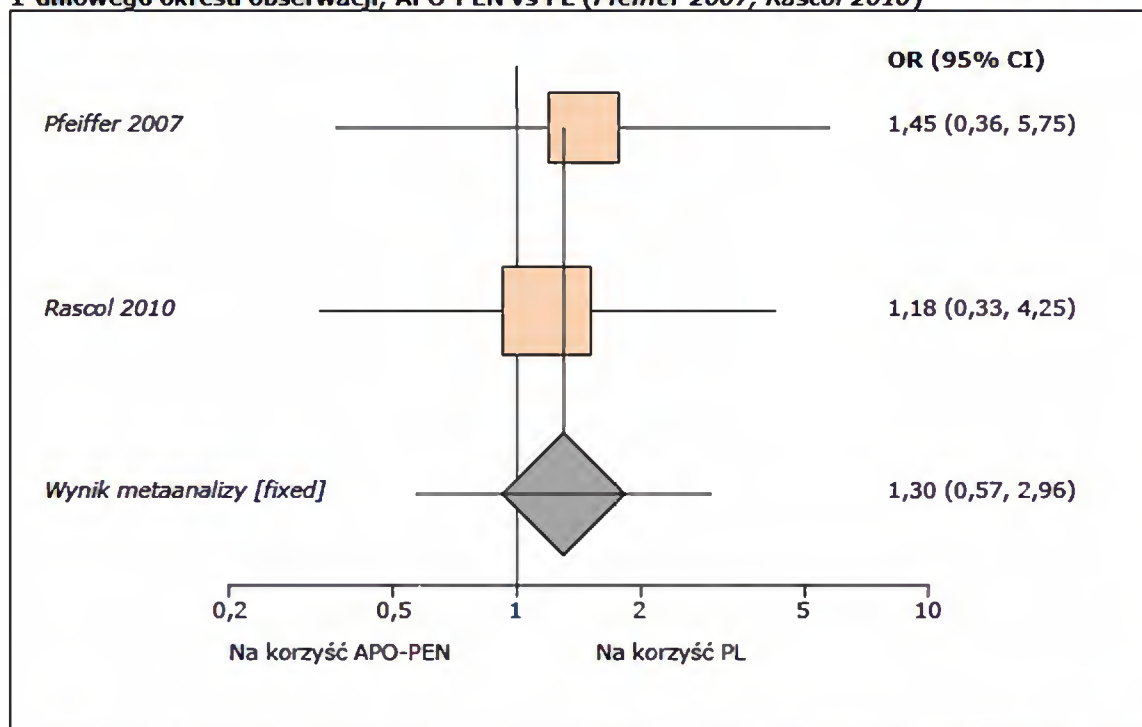
Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	
≥ 1 jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	Hattori 2014*	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	27 (87,1)	-	
	Dewey 2001	APO-PEN	4 tygodnie	20	17 (85,0)	0,71 (0,01; 10,68)	
		PL		9	8 (88,9)		
	GRADE		wysoka				
	Pfeiffer 2007	APO-PEN	PL łącznie	1 dzień	19	8 (42,1)	1,30 (0,57; 2,96), p=0,6834
		PL łącznie			27	9 (33,3)	
	Rascol 2010	APO-PEN	PL	1 dzień	30	9 (30,0)	
		PL			30	8 (26,6)	
GRADE		średnia#					
≥ 1 ostre zdarzenie niepożądane					0	-	
≥ 1 zdarzenie niepożądane o umiarkowanym nasileniu##					4 (12,9)	-	
≥ 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania z badania*	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	1 (3,2)	-	
≥ 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki**					6 (19,4)	-	

*Większość zdarzeń wystąpiła w fazie dostosowywania dawki, z wyjątkiem wzrostu poziomu eozynofilów, obserwowanego u 7 na 8 chorych w fazie otwartego leczenia ambulatoryjnego lub później; #Analiza ITT nie zachowana w badaniu Rascol 2010; ##Nudności i obniżone ciśnienie krwi u 1 pacjenta oraz, u pojedynczych chorych: wymioty, senność, ziewanie i zimne poty; *Obniżone ciśnienie krwi w stopniu umiarkowanym, ortostatyczne zawroty głowy w stopniu łagodnym i ból głowy o łagodnym nasileniu, wystąpiły w fazie dostosowywania dawki apomorfiny, przy dawce 3 mg i ustąpiły w dniu przerwania leczenia; **Zdarzenia niepożądane wymagające redukcji dawki w każdym przypadku ustąpiły w okresie 4 dni, bez podejmowania jakichkolwiek innych zmian w leczeniu i bez późniejszych nawrotów

Iloraz szans wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów analizowanych w badaniu Dewey 2001 wynosi 0,71 (95% CI: 0,01; 10,68) i nie wykazuje istotności statystycznej

Wynik metaanalizy dla dwóch badań przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wynosi 1,30 (95% CI: 0,57; 2,96) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,6834$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day = 0,0622 (df=1), $p=0,803$; Cochran Q = 0,0622 (df=1), $p=0,8031$.

5.4.3. Nudności

W poniższej tabeli zestawiono wyniki dotyczące występowania nudności/wymiotów przedstawione w pięciu badaniach (*van Laar 1993, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*).

Analizując poniższe dane należy mieć na uwadze różnice pomiędzy badaniami dotyczące stosowania leków przeciwwymiotnych, które zostały szczegółowo omówione w rozdziale 5.2. *Heterogeniczność*.

Tabela 34.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia nudności/wymiotów; APO-PEN vs PL (van Laar 1993, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Nudności/ wymioty	van Laar 1993	APO-PEN/PL	10 stanów off	5	1 (20)	-
	Hattori 2014	APO-PEN	12 tygodni	31	7 (22,6)*	-
	Østergaard 1995	APO-PEN/PL	8 tygodni	22	16 (73)	-
	Dewey 2001	APO-PEN	4 tygodnie	20	6 (30)	3,43 (0,31; 177,09)
		PL		9	1 (11)	
	GRADE		wysoka			
	Pfeiffer 2007	APO-PEN	1 dzień	19	0	1,00 (0,06; 16,76) p=0,4757
				27	0	
		PL łącznie		30	1 (3,3)	
				30	1 (3,3)	
GRADE		średnia#				
Nudności/ wymioty wymagające zmiany leczenia	Hattori 2014	APO-PEN	12 tygodni	31	3 (9,7)	-

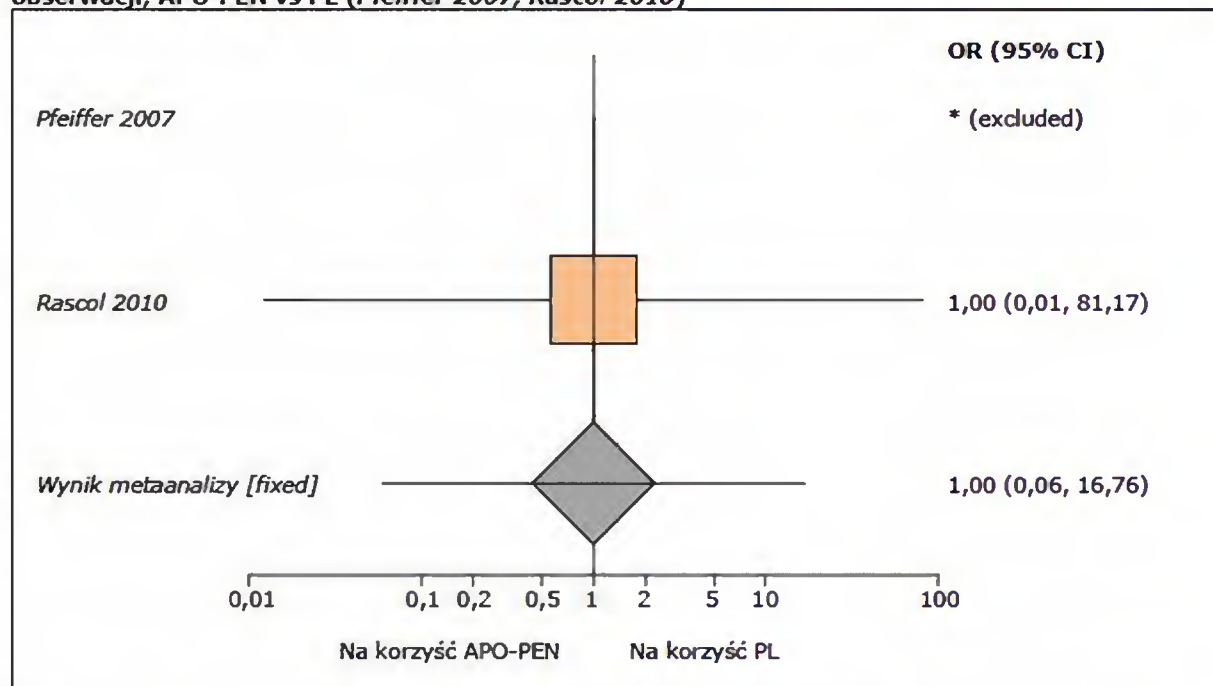
*W tym nudności powikłane wymiotami: n=1 (3,2%); #Analiza ITT nie zachowana w badaniu Rascol 2010

Obliczony na podstawie danych zawartych w publikacji Dewey 2001 iloraz szans wystąpienia nudności/wymiotów wynosi 3,43 (95% CI: 0,31; 177,09) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji Dewey 2001 u jednego pacjenta (przyjmującego apomorfina w dawce 6 mg) wystąpiły nudności prowadzące do wymiotów, które skutkowały wycofaniem pacjenta z badania.

W badaniu Hattori 2014 u 3 pacjentów (9,7%) wystąpiły wymioty lub mdłości wymagające zmiany leczenia: w 2 przypadkach zastosowano domperidon, w 1 – zmniejszenie dawki apomorfiny. Należy mieć na uwadze, że w badaniu Hattori 2014 nie stosowano leków przeciwwymiotnych profilaktycznie. Na 26 chorych, którzy nie stosowali antiemetyku w czasie rozpoczęcia dostosowywania dawki apomorfiny mdłości wystąpiły u 6 (23,1%), w jednym przypadku z wymiotami, natomiast u pozostałych 20 pacjentów niestosujących leku przeciwwymiotnego nie odnotowano jakichkolwiek dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

Wykres 2.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności/wymioty dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010)



Obliczony iloraz szans wystąpienia nudności/wymiotów wynosi 1,00 (95% CI: 0,06; 16,76) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,4757$).

Należy mieć na uwadze, iż pacjenci w badaniu Pfeiffer 2007 przed rozpoczęciem badania byli leczeni z użyciem apomorfiny co mogło mieć wpływ na nieodczuwanie nudności po podaniu leku.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane dotyczące nudności przedstawione w badaniu Dewey 2001.

Tabela 35.
Szczegółowe dane dotyczące nudności (Dewey 2001)

Badanie	Parametr	Interwencja	Średnia lub mediana (SEM)	Wartość p
Dewey 2001 (II A)	Średnia liczba iniekcji po których wystąpiły nudności, %	APO-PEN	4 (1,9)	p=0,20
		PL	0,6 (0,6)	
	Nasilenie nudności*	APO-PEN	1,5	p=0,90
		PL	1,2	
GRADE			średnia#	

*Ocena nasilenia nudności była oceniana zgodnie z następującą skalą: 0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – wymioty; #brak informacji o analizie ITT

Zgodnie z informacjami zawartymi w powyższej tabeli nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w nasileniu nudności pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi. Stosowanie apomorfiny nie skutkowało również istotnie większą liczbą iniekcji powodujących nudności w porównaniu do stosowania placebo.

5.4.1. Zawroty głowy

W czterech badaniach (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014) analizowano wystąpienie zawrotów głowy. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)

Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Zawroty głowy	Dewey 2001*	APO-PEN	4 tygodnie	20	4 (20)	5,18 (0,30; ∞)
		PL		9	0	
	GRADE		wysoka			
	Pfeiffer 2007**	APO-PEN	1 dzień	19	2 (10,5)	5,76 (0,57; 57,84) p=0,2471
		PL łącznie		27	1 (3,7)	
	Rascol 2010	APO-PEN		30	2 (6,6)	
PL		30		0		
GRADE		średnia#				
Zawroty głowy związane z wycofaniem z badania***	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	1 (3,23)	-
Zawroty głowy prowadzące do zmniejszenia dawki^	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	1 (3,23)	-

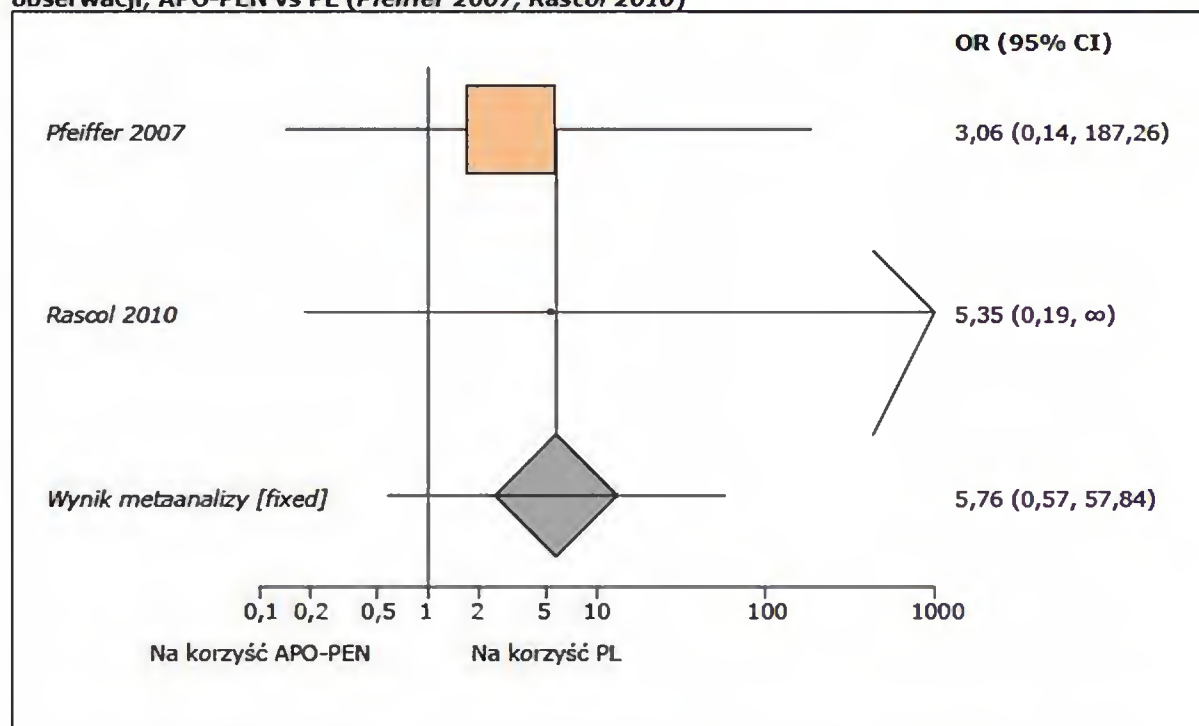
* zawroty głowy lub ortostatyczne zawroty głowy, ** zawroty głowy wyjąwszy układowe zawroty głowy; #Analiza ITT nie zachowana w badaniu Rascol 2010; *** zawroty głowy (ortostatyczne) miały łagodne nasilenie i nie były jedyną przyczyną wycofania pacjenta z badania, zdarzenia niepożądane wystąpiły po podaniu dawki 3 mg w fazie dostosowywania dawki i ustąpiły w dniu, w którym przerwano leczenie apomorfina; ^ortostatyczne zawroty głowy

Obliczony w oparciu o dane opublikowane w badaniu Dewey 2001 iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy wynosi 5,18 (95% CI: 0,30; ∞) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę danych pochodzących z badań Pfeiffer 2007 oraz Rascol 2010.

Wykres 3.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rasool 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy wynosi 5,76 (95% CI: 0,57; 57,84) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,2471$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day=0,6293 (df = 1) $P=0,4276$, Cochran Q=0,2537 (df=1) $P=0,6145$.

5.4.1. Ziewanie

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wystąpienia ziewania u pacjentów przyjmujących apomorfina lub placebo. Dane pochodzą z badań Dewey 2001, Pfeiffer 2007 i Hattori 2014.

Tabela 37. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ziewania; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Hattori 2014)

Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Ziewanie	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	5 (16,1)	-
	Dewey 2001	APO-PEN	4 tygodnie	20	8 (40)	12,92 (0,94; ∞)
		PL		9	0 (0)	
	GRADE			wysoka		
	Pfeiffer 2007	APO-PEN	1 dzień	19	3 (15,8)	2,34

		PL łącznie		27	2 (7,4)	(0,24; 30,39)
	GRADE		wysoka			
Ziewanie prowadzące do redukcji dawki	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	1 (3,2)	-

Obliczone ilorazy szans wystąpienia ziewania u pacjentów analizowanych w badaniach Dewey 2001 oraz Pfeiffer 2007 wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w ocenie analizowanego punktu końcowego.

5.4.1. Senność lub ospałość

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane dotyczące występowania senności lub ospałości u pacjentów analizowanych w badaniach Dewey 2001, Pfeiffer 2007 i Hattori 2014.

Tabela 38.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia senności lub ospałości; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Hattori 2014)

Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Senność lub ospałość	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	6 (19,4)	-
	Dewey 2001	APO-PEN	4 tygodnie	20	7 (35)	10,56 (0,75; ∞)
		PL		9	0 (0)	
	GRADE		wysoka			
	Pfeiffer 2007	APO-PEN	1 dzień	19	3 (15,8)	12,60 (1,20; 132,25)*
		PL łącznie		27	0	
GRADE		wysoka				
Senność prowadząca do redukcji dawki	Hattori 2014	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	2 (6,5)	-

*Obliczono metodą Peto

Iloraz szans wystąpienia ospałości lub senności wśród pacjentów analizowanych w badaniu Dewey 2001 wynosi 10,56 (95% CI: 0,75; ∞) i nie wykazuje istotności statystycznej. Natomiast OR obliczony w oparciu o badanie Pfeiffer 2007 wynosi 12,60 (95% CI: 1,20; 132,25), co oznacza, że szansa wystąpienia senności lub ospałości w grupie APO-PEN jest 12,60 razy większa niż w grupie PL. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy komparatora. Obliczony parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 3; 52), a zatem lecząc 7 pacjentów apomorfina zamiast placebo można się spodziewać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia senności/ospałości. Wartość NNH wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną wyniku, jednak szeroki przedział ufności obejmuje również wartości wskazujące na niską istotność kliniczną

(ze względu na niewielką liczebność próby i niską liczbę pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy oszacowanie jest mało precyzyjne).

5.4.1. Niedociśnienie ortostatyczne

W dwóch badaniach (*Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*) analizowano wystąpienie niedociśnienia ortostatycznego. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego; APO-PEN vs PL (*Pfeiffer 2007*, *Rascol 2010*)

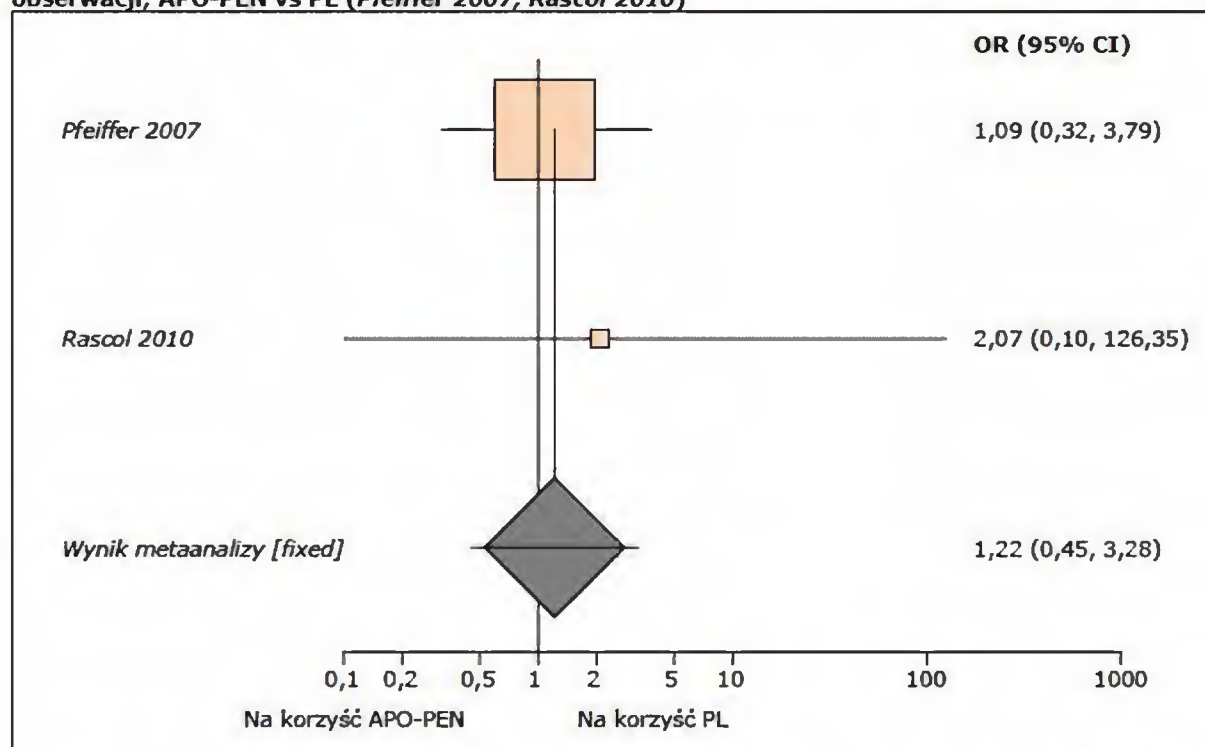
Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Niedociśnienie ortostatyczne	<i>Pfeiffer 2007</i>	APO-PEN łącznie	1 dzień	35	11 (31)	1,22 (0,45; 3,28) p=0,8912
		PL łącznie		27	8 (30)	
	<i>Rascol 2010</i>	APO-PEN		30	2 (6,6)	
		PL		30	1 (3,3)	
	GRADE			średnia#		

#Analiza ITT nie zachowana w badaniu *Rascol 2010*

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę danych pochodzących z badań *Pfeiffer 2007* oraz *Rascol 2010*.

Wykres 4.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy wynosi 1,22 (95% CI: 0,45; 3,28) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,8912$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników: Breslow-Day=0,224 (df = 1) $P = 0,636$, Cochran $Q=0,2203$ (df = 1) $P = 0,6388$.

5.4.1. Wodnisty wyciek z nosa

W dwóch badaniach oceniano wystąpienie wodnistego wycieku z nosa. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane na ten temat.

Tabela 40.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia wodnistego wycieku z nosa; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007)

Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)
Wodnisty wyciek z nosa	Dewey 2001	APO-PEN	4 tygodnie	20	4 (20)	5,18 (0,30; ∞)
		PL		9	0	
	GRADE			wysoka		
	Pfeiffer 2007	APO-PEN	1 dzień	19	0	-
		PL łącznie		27	0	

Iloraz szans wystąpienia wodnistego wycieku z nosa wśród pacjentów analizowanych w badaniu Dewey 2001 wynosi 5,18 (95% CI: 0,30; ∞) i nie wykazuje znamienności statystycznej. W badaniu Pfeiffer 2007 analizowane działanie niepożądane nie wystąpiło u żadnego z pacjentów.

5.4.1. Pozostałe zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli zestawiono inne zdarzenia niepożądane, oceniane/raportowane w przynajmniej jednym z analizowanych badań.

Tabela 41.
Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych; APO-PEN vs PL (Østergaard 1995, Dewey 2001, Rascol 2010, Hattori 2014)

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)		
Dewey 2001	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	APO-PEN	4 tygodnie	20	9 (45)	0,65 (0,10; 4,17)		
		PL		9	5 (56)			
	Dyskinezy	APO-PEN		20	7 (35)	4,31 (0,40; 217,99)		
		PL		9	1 (11)			
	Ból w klatce piersiowej lub dusznica bolesna	APO-PEN		20	3 (15)	1,41 (0,09; 83,25)		
		PL		9	1 (11)			
	Halucynacje lub splątanie	APO-PEN		20	2 (10)	4,50 (0,21; 95,05)*		
		PL		9	0			
	Obrzek lub obrzek kończyn	APO-PEN		20	2 (10)	4,50 (0,21; 95,05)*		
		PL		9	0			
	GRADE			wysoka				
	Rascol 2010	Pogorszenie objawów ChP		APO-PEN	1 dzień	30	0	0,13 (0,01; 2,14)*
PL			30	2 (6,6)				
GRADE		średnia#						
Østergaard 1995	Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia ogółem	APO-PEN/PL	8 tygodni	16	10 (63 [^])	-		
	Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia – łagodny stopień nasilenia	APO-PEN/PL		16	5 (31 [^])	-		
	Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia – umiarkowany stopień nasilenia	APO-PEN/PL		16	5 (31 [^])	-		
Hattori 2014	Zwiększona liczba eozynofiliów	APO-PEN/PL	12 tygodni	31	8 (25,8)	-		

	Dyskinezy				5 (16,1)	
	Dyskinezy prowadzące do redukcji dawki				1 (3,2)	
	Obniżone ciśnienie krwi				3 (9,7)	
	Obniżenie ciśnienia krwi prowadzące do redukcji dawki				1 (3,2)	
	Obniżenie ciśnienia krwi związane z wycofaniem z badania†				1 (3,2)	
	Ból głowy związany z wycofaniem z badania††				1 (3,2)	
	Nieprawidłowości w zapisie EKG				0	
	Istotne klinicznie nieprawidłowości w innych badaniach laboratoryjnych				0#	

*Obliczono metodą Peto; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Analiza ITT nie zachowana; †Obniżenie ciśnienia krwi o umiarkowanym nasileniu, nie będące jedyną przyczyną wycofania z badania; ††Ból głowy o łagodnym nasileniu, nie stanowiący jedynej przyczyny wycofania z badania; #W zakresie niektórych parametrów laboratoryjnych u niewielkiej liczby pacjentów stwierdzono wartości poniżej lub powyżej normy, jednak zmiany te nie miały znaczenia klinicznego

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w powyższej tabeli częstość występowania przedstawionych powyżej zdarzeń niepożądanych nie różniła pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

6.1. Uwzględnione badania

W analizie skuteczności praktycznej uwzględniono 5 badań bez grupy porównawczej, w których przedstawiono wyniki dla przynajmniej 20 pacjentów z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. W analizowanych badaniach leczenie apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych (APO-PEN) trwało przez minimum 6 miesięcy: *Frankel 1990*, *Steiger 1992*, *Hughes 1993*, *Pietz 1998* oraz *Trosch 2008*.

Uwzględnione prace w większości opisują prospektywne i retrospektywne badania *pretest/posttest*. Wyjątkiem w tej grupie jest publikacja *Trosch 2008* opisująca wyniki fazy *extension* dla randomizowanego badania APO303 (nieuwzględnionego w niniejszej analizie ze względu na nieadekwatny sposób dawkowania apomorfiny).

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych AOTM wszystkie badania, ze względu na brak grupy kontrolnej, stanowią doniesienia typu IVA.

W trzech badaniach analizowano pacjentów otrzymujących apomorfina w ciągłym wlewie lub w postaci powtarzalnych iniekcji – wyboru sposobu podawania apomorfiny dokonywano w oparciu o: stan ogólny pacjenta - jeśli stosowanie iniekcji nie zapewniało adekwatnej kontroli fluktuacji pacjent otrzymywał ciągłą infuzję zamiast iniekcji (*Frankel 1990*); liczbę iniekcji koniecznych do kontrolowania stanów *off* w fazie czuwania, możliwości pacjenta do radzenia sobie z obsługą urządzenia dawkującego apomorfina oraz częściowo o preferencje pacjenta (*Hughes 1993*) lub stan ogólny pacjenta, możliwości pacjenta do radzenia sobie z obsługą urządzenia dawkującego apomorfina oraz o preferencje pacjenta (*Pietz 1998*).

We wszystkich badaniach pacjenci poza apomorfina przyjmowali doustne leczenie przeciwparkinsonowe. W badaniu *Frankel 1990* przedstawiono informację o występowaniu fluktuacji ruchowych u wszystkich pacjentów pomimo zastosowania optymalizacji leczenia przeciwparkinsonowego polegającego na: zmiany dawki lewodopy, dodaniu do lewodopy agonisty dopaminy (u 57% pacjentów) oraz selegiliny (u 91% pacjentów), zastosowaniu preparatów lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu (u 10% pacjentów) oraz zastosowaniu diety ograniczającej spożywanie białek. W badaniu *Steiger 1992* przedstawiono informację o stosowaniu u pacjentów poza lewodopą również inhibitorów dekarboksylazy. U pacjentów analizowanych w badaniu *Hughes 1993* występowały fluktuacje ruchowe pomimo stosowania modyfikacji leczenia przeciwparkinsonowego polegającego na redystrybucji dawki lewodopy, dodaniu do lewodopy selegiliny oraz doustnych agonistów receptorów dopaminy. W publikacji *Pietz 1998* przedstawiono jedynie informację o przyjmowaniu przez pacjentów poza apomorfina także zoptymalizowanego leczenia z użyciem innych leków przeciwparkinsonowych. Pacjenci włączeni do badania *Trosch 2008* przyjmowali zoptymalizowane przeciwparkinsonowe leczenie doustne składające się z lewodopy, karbidopy oraz przynajmniej jednego innego leku przeciwparkinsonowego.

W czterech badaniach pacjenci otrzymywali domperidon jako lek przeciwwymiotny – jedynie w badaniu *Trosch 2008* otrzymywali trimetobenzamid (badanie prowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych).

Dane dotyczące metodyki i jakości badań, charakterystyki stosowanego leczenia apomorfiną oraz liczebności i cech badanej populacji chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Charakterystyka metodyki i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy; APO-PEN

Parametr	APO-PEN			
	Frankel 1990	Steiger 1992	Hughes 1993	Pietz 1998
Podtyp wg AOTM	IV A	IV A	IV A	IV A
Liczba ośrodków	1 (Wielka Brytania)	1 (Wielka Brytania)	1 (Wielka Brytania)	1 (Szwecja)
Metodyka badania	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Prospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	Prospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej
Czas trwania obserwacji	13,5 (5-26) miesięcy	max. 19 miesięcy	27 (12-54) miesięcy	42,2 miesiąca (mediana 22 msc)
Kryteria włączenia pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> choroba Parkinsona z fluktuacjami ruchowymi pomimo zoptymalizowanego leczenia doustnego 	<ul style="list-style-type: none"> choroba Parkinsona 	b. d.	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci, którzy ukończyli pierwszą fazę badania APO303 idiopatyczna choroba Parkinsona II-IV w skali Hoehn&Yahr oporne na leczenie fluktuacje ruchowe
Kryteria wykluczenia pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Istotne choroby sercowonaczyniowe, wątrobowe lub nerkowe Istniejąca choroba psychiczna lub demencja 	<ul style="list-style-type: none"> demencja znaczące schorzenia sercowonaczyniowe, nerkowe, hematologiczne 	b. d.	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejse leczenie z użyciem apomorfiny znacząca klinicznie psychoza lub demencja niestabilna choroba sercowonaczyniowa, złośliwość, endokryjna, hematologiczna, hepatologiczna, metaboliczna, nerkowa, układu oddechowego lub nowotwór w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania stosowanie metyldopy uczulenie na pochodne morfiny, siarkę, leki zawierające siarkę, siarczyn, trimetobenzamid, leki antycholinergiczne, stosowanie leków eksperymentalnych w okresie 30 dni przed włączeniem do badania
				17 (USA)
				6 miesięcy
				Prospektywne, bez grupy kontrolnej, faza extension badania RCT

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów analizowanych w badaniach włączonych do dodatkowej analizy skuteczności.

Tabela 43.
Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach klinicznych włączonych do analizy; APO-PEN

Parametr	APO-PEN				
	Frankel 1990	Steiger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Trosch 2008
N	32	25	49	24**	51
Kobiety: n (%)	13 (41)	6 (24)	20 (41)	8 (33)	20 (39)
Wiek, lata: średnia (zakres)	59,0 (40-73)	54,8 (38-75) SD 9,4	62,6 (42-78)	58,9 (9,7)	66,1 (1,3)
Czas trwania choroby, lata: średnia (zakres)	14,5 (5-23)	13,7 (6-25) SD 6,0	15,2 (5-26)	11,5 (3-25)	11***
Czas trwania leczenia lewodopą, lata: średnia (zakres)	12,8 (3-20)	b.d.	13 (4-21)	10,0 (3-23)	b.d.
Czas od występowania fluktuacji ruchowych, lata: średnia (zakres)	b.d.	b.d.	7,6 (3-18)	4,0 (1-18)	b.d.
Liczba pacjentów, u których występowały dyskinezy, n (%)	b.d.	25 (100)	41 (84*)	b.d.	b.d.
Wynik w skali H&Y, średnia (zakres)	3,5 (2-5)	2-5	b.d.	b.d.	b.d.

*Charakterystyka pacjentów, którzy stosowali apomorfine przez okres >1 roku; początkowo 77 pacjentów zostało objętych leczeniem apomorfina stosowaną w powtarzalnych iniekcjach; **Charakterystyka pacjentów, którzy stosowali apomorfine przez okres >2 msc; ***W publikacji przedstawiono średni wiek pacjentów w chwili zdiagnozowania choroby: 54,82 (SE: 1,4)

Liczba pacjentów otrzymujących apomorfine w powtarzalnych iniekcjach we włączonych badaniach wahała się pomiędzy 24 a 51, łącznie we wszystkich badaniach analizowano 163 pacjentów, u których występowały fluktuacje motoryczne pomimo stosowanej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi oraz modyfikacjami dostępnego leczenia w celu uzyskania najlepszej kontroli choroby. We wszystkich badaniach przewagę stanowili mężczyźni (59-76%) w średnim wieku 61 lat (54,8–66,1). Średni czas trwania choroby nieznacznie wahał się pomiędzy analizowanymi badaniami i wynosił od 11 (Pietz 1998, Trosch 2008) do 15 lat (Hughes 1993).

Tabela 44.
Dawki leków w badaniach włączonych do analizy; APO-PEN

Parametr		APO-PEN				
		Frankel 1990 N=30 [^]	Steiger 1992	Hughes 1993 ^{^^}	Pietz 1998	Trosch 2008
Lewodopa, mg/d; średnia (zakres)	wartość wyjściowa	854	-	900 (150-2250)	825 (175-3000)**	b.d.
	wartość końcowa	815	-	839 (100-2000)	1050 (200-2050)**	b.d.
Liczba dawek lewodopy na dzień, mediana (zakres)	wartość wyjściowa	b.d.	b.d.	b.d.	7,0 (4-15)	b.d.
	wartość końcowa	b.d.	b.d.	b.d.	10,0 (5-15)	b.d.
Apomorfina, mg/d; średnia (zakres)	wartość wyjściowa	b.d.	b.d.	11,7 (1-38)	b.d.	5,04
	wartość końcowa	10,2 (0,8-27,5)	b.d.	18,6 (0,4-75)	9,7 (2-26)**	5,17
Apomorfina, najmniejsza efektywna dawka: średnia (zakres)		b.d.	b.d.	b.d.	2,0 (0,5-5,0)	b.d.
Apomorfina, liczba iniekcji/dzień: średnia (zakres)		4,8 (2-18)	b.d.	(2-7)	5,1 (2,0-13)**	b.d.
Apomorfina, dawka w pojedynczej iniekcji, mg: średnia (zakres)		2,2 (0,2-5)	2,6 (1,0-4,0) SD 1,0	(2-5)	1,9 (0,5-4,5)**	b.d.
Domperidon; mg/d; średnia	wartość końcowa	41,1 (10-60)	b.d.	30	20-60	b.d.
Liczba pacjentów stosujących domperidon: n (%)		19* (60)	b.d.	29 (59*)	6 (17*)	b.d.

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Dotyczy pacjentów, którzy przyjmowali leczenie długoterminowo; ^{^^}Dotyczy pacjentów, którzy stosowali apomorfina przez okres >1 roku; **mediana (zakres); ***Dane dla 6 pacjentów z dyskinezą szczytu dawki, u których zmodyfikowano dawkę lewodopy

Dane dotyczące dawkowania lewodopy w trakcie leczenia apomorfiną są rozbieżne - w 2 badaniach (Frankel 1990, Hughes 1993) raportowano zmniejszenie stosowanej dawki lewodopy, natomiast w jednym badaniu zwiększenie zarówno stosowanej dawki lewodopy, jak i liczby dawek na dzień. W badaniu Steiger 1992 u różnych pacjentów dokonywano zwiększenia lub redukcji dawki lewodopy celem optymalizacji efektów leczenia.

Średnia dawka apomorfiny skuteczna w kontrolowaniu stanów *off* znacząco różniła się pomiędzy analizowanymi badaniami – najniższą dawkę otrzymywali pacjenci analizowani w badaniu Trosch 2008 - 5,17 mg/d, natomiast najwyższą w badaniu Hughes 1993 – 18,6 mg/d; w pozostałych dwóch badaniach dawka dobową apomorfiny (9,7-10,2), jak i liczba iniekcji były zbliżone (4,8-5,1).

6.2. Wyniki

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki uzyskane w analizowanych badaniach dotyczące czasu trwania i liczby stanów *off*, czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Tabela 45.
Wyniki dotyczące skuteczności; APO-PEN

Parametr		APO-PEN			
		Steiger 1992 N=22	Frankel 1990 N=30 [^]	Hughes 1993 ^{^^} N=49	Pietz 1998
Czas trwania stanów <i>off</i> w fazie czuwania, godziny: średnia	wartość wyjściowa	-	6,9	6,2	-
	wartość końcowa	-	2,9	3,6	-
	różnica średnich, wartość p	-	-4,0* (p<0.02)	-2,6*, b.d.	-
Łączna liczba stanów <i>off</i> ; średnia	wartość wyjściowa	-	-	-	4,0 (1-8)
	wartość końcowa	-	-	-	5,0 (3-8)
	różnica średnich, wartość p	-	-	-	1,0 (p<0.001)
Część dnia w stanie <i>off</i> : odsetek; mediana (zakres)	wartość wyjściowa	-	-	-	50,0 (25-80)
	wartość końcowa	-	-	-	29,5 (5-60)
	różnica median, wartość p	-	-	-	-20,5* (p<0.001)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, minuty: średnia (zakres)		12 (7-16) SD 2,6	7,5 (3,5-12,5)	-	10 (3-30)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, minuty: średnia (zakres)		40 (30-60) SD 1,0	60 (20-120)	-	47,5 (25-90)

[^]Dotyczy pacjentów, którzy przyjmowali leczenie długoterminowo; ^{^^} Dotyczy pacjentów, którzy stosowali apomorfinę przez okres >1 roku; *Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli można stwierdzić, że stosowanie apomorfiny w postaci powtarzalnych iniekcji skutkowało istotną redukcją czasu trwania stanu *off*. Redukcja czasu trwania stanu *off* na dobę wynosiła pomiędzy 2,6 a 4 godzin lub 20,58% dnia względem wartości wyjściowej. Przytoczone wyniki były istotne statystycznie w analizowanych badaniach.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był krótki i wynosił od 7,5 (Frankel 1990) do 12 minut (Steiger 1992), natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie wahał się od 40 (Steiger 1992) do 60 minut (Frankel 1990).

Wyniki badania Pietz 1998 wskazują, iż stosowanie apomorfiny było związane ze zwiększeniem się liczby stanów off na dzień (o 1; z 4 do 5/dzień).

Tabela 46.
Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności; APO-PEN

Parametr		Pietz 1998
Ocena w skali H&Y – stan on	wartość wyjściowa	2,5
	wartość końcowa	2,5
Ocena w skali H&Y – stan off	wartość wyjściowa	4,0
	wartość końcowa	3,5
Nasilenie dyskinez, średnia liczba punktów (zakres)	wartość wyjściowa	1,7 (0-4)
	wartość końcowa	1,6 (0-4)
Czas trwania dyskinez, liczba punktów: średnia (zakres)	wartość wyjściowa	1,3 (0-3)
	wartość końcowa	1,4 (0-3)
Ocena stanu ogólnego – ocena pacjentów	znacząca poprawa	10 (42)
	łagodna poprawa	8 (33)
	brak zmian	5 (21)
	łagodne pogorszenie	1 (4)
Ocena stanu ogólnego – ocena badaczy	znaczące pogorszenie	0
	znacząca poprawa	11 (46)
	łagodna poprawa	9 (38)
	brak zmian	4 (17)
	łagodne pogorszenie	0
	znaczące pogorszenie	0

* Dotyczy pacjentów, którzy stosowali apomorfinę przez okres >1 roku; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli można stwierdzić, że stosowanie apomorfiny było związane z poprawą stanu ogólnego pacjentów zarówno w ocenie pacjentów (poprawę i znaczącą poprawę odnotowano u 75% pacjentów), jak i w ocenie badaczy (u 83% pacjentów odnotowano poprawę lub znaczącą poprawę). Nie odnotowano istotnych zmian w ocenie nasilenia oraz czasu trwania dyskinez przed oraz po leczeniu z użyciem apomorfiny. Również w badaniu Trosch 2008 nie odnotowano zmiany nasilenia dyskinez podczas stosowania apomorfiny, natomiast w badaniu Frankel 1990 zamieszczono informację, iż stosowanie zwiększanie dawki apomorfiny wiązało się z dłuższą odpowiedzią na leczenie, ale jednoczesnym zwiększeniem nasilenia dyskinez.

Dane pochodzące z badania *Trosch 2008* wskazują, iż w 20, 40 i 90 minut po podaniu analizowanego leku średnia redukcja liczby punktów w skali UPDRS w porównaniu do stanu wyjściowego była istotna statycznie ($p < 0,01$) dla każdego z rozpatrywanych punktów czasowych i wahała się w granicach 10,5-15,3 punktu.

7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel i zakres analizy bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych poprzez identyfikację zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [28] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu APO-go PEN (apomorfina) w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA). Wyszukiwanie informacji w serwisach internetowych wymienionych urzędów przeprowadzono w dniu 8 sierpnia 2014 r.

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu APO-go PEN (apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [28] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [32] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku APO-go PEN [33], raportów o zdarzeniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] aktualnego PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [34].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie zdarzenia niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Mając

na uwadze wytyczne AOTM [28] rozszerzono kryteria włączenia w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [33].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

7.2. Badania bez grup kontrolnych

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 8 badań, w których opisano wyniki leczenia co najmniej 20 pacjentów apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych (APO-PEN): Frankel 1990, Steiger 1992, Hughes 1993, Pietz 1998, Tyne 2004, Trosch 2008, LeWitt 2009, Ondo 2012.

Łącznie w badaniach analizowano 857 (od 22 do 546) chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Leczenie APO-PEN i obserwację prowadzono przez okres 6-48 miesięcy. Pięć badań zostało uwzględnionych i opisanych w poszerzonej analizie skuteczności praktycznej (rozdz. 7). Charakterystykę pozostałych badań włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Charakterystyka badań i pacjentów uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa APO-PEN

Badanie	Charakterystyka badania		Interwencja		Charakterystyka pacjentów			
	Metodyka	Podtyp AOTM	Dawka APO [mg/d]	Okres obserwacji [mies.]	N	Wiek [lat]	Czas trwania choroby [lat]/Wiek zdiagnozowania ChP [lat]	Stadium H-Y
Tyne 2004	Retrospektywne, pretest/posttest, bez grupy kontrolnej	IVA	3,7 (2-8)	48,2 (24,8)	107	50,9 (9,3)	10 (4,8)	b.d.
Le Witt 2009 APO401	prospektywne, bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe	IV A	3,43 (0,5-10,0) mediana 3,0	12*	546	65,21 (0,435)	53,96 (0,468)	II-V
Ondo 2012	prospektywne, bez grupy kontrolnej	IV A	3,4 (1,5)	16 (9,8)	28	59,96 (9,79)	12,89 (4,42)	b.d.

*dla N=296 okres obserwacji wynosił \geq 12 miesięcy;

Analizując wyniki w zakresie bezpieczeństwa należy mieć na uwadze następujące różnice w metodyce oraz sposobie zbierania danych dotyczących bezpieczeństwa we włączonych do niniejszego rozdziału badaniach:

- Retrospektywne badanie *Tyne 2004* miało na celu przedstawienie doświadczeń związanych ze stosowaniem apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach lub ciągłym wlewie w jednym ośrodku medycznym. Analizie poddano wskazanie, dawkowanie, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane analizowano łącznie u pacjentów leczonych apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach (25,2%), w ciągłym wlewie (11,2%) lub w ciągłym wlewie i we wstrzyknięciach jednocześnie (63,6%);
- Prospektywne badanie *LeWitt 2009* prowadzone w 61 ośrodkach miało na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach w długim okresie obserwacji. Odnotowane w badaniu zdarzenia niepożądane były klasyfikowane na: związane z leczeniem; prawdopodobnie związane z leczeniem; możliwe związane z leczeniem; mało prawdopodobnie związane z leczeniem oraz zdecydowanie nie związane z leczeniem. Ponadto w badaniu monitorowano kilkanaście zdarzeń niepożądanych – nudności i wymioty, dyskinezy, upadki spowodowane zawrotami głowy, objawowym niedociśnieniem ortostatycznym oraz omdlenia, natomiast odnotowywane w dziennikach pacjentów nudności i dyskinezy były oceniane pod kątem nasilenia (zgodnie ze skalą: 0 – brak, 1 – łagodne, 2 – średnie, 3 – ciężkie).
- Prospektywne badanie *Ondo 2012* miało na celu ocenę czynników prognostycznych typowych zdarzeń niepożądanych oraz długookresowej tolerancji apomorfiny w powtarzalnym iniekcjach u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniu monitorowano pacjentów rozpoczynających leczenie z użyciem apomorfiny w jednym ośrodku klinicznym.

Z uwagi na przedstawiono powyżej różnice pomiędzy badaniami 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.

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Tabela 48.
Poszerzona analiza bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w badaniach bez grup kontrolnych, analizujących ≥ 20 pacjentów

Punkt końcowy / N	Frankel 1990	Steiger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Tyme 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
Liczba zdarzeń ogółem [n (%) zdarzeń]	30	22	49	24	107	51	546	28
n (%) pacjentów u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane	-	-	-	-	-	47 (92,2) w tym ciężkich: 14 (27)	ciężkich: 199 (36,4)	-
	-	-	-	-	-	-	509 (93,2)	-
Miejsce [n (%) pacjentów]								
Skórne	u mniejszości pacjentów wystąpiły swędzące guzki	-	u wszystkich pts odnotowano swędzące guzki w miejscu iniekcji; 4 (8) w nasileniu średnim do ciężkiego	-	16 (15)	-	-	0
Sinienie w miejscu iniekcji	-	-	-	-	-	9 (17,6)	83 (15) 76 [^] ; 1 ^{^^} ; 4 ^{^^^}	0
Wybroczyny	-	-	-	-	-	6 (11,8)	57 (10) 5 [^] ; 2 ^{^^} ; 2 ^{^^^}	0
Neuropsychiatryczne [n (%) pacjentów]								
Neuropsychiatryczne	0	-	7 (14)	-	-	-	-	-
Splątanie	-	-	-	1 (4)	3 (2,8)	-	-	-
Sedacja	-	-	-	-	-	7 (13,7)	-	-

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Punkt końcowy/N	Frankel 1990	Stolger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Tyne 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
Halucynacje wzrokowe	30	22	49	24	107	51	546	28
Haliperseksualność	0	-	2 (4)**	2 (8)	5 (4,7)	-	104 (19) 3^; 9^^; 39^^^	1 (3,6)
Hiperseksualność	1 (3)	1 (5)	-	-	-	-	-	-
Koszmary nocne	-	-	3 (6)**	-	-	-	-	-
Depresja	-	-	-	-	-	-	71 (13) 8^^^	-
Ogólne i inne [n (%) pacjentów]								
Sedacja / senność	początkowo u większości pts	-	11 (22)	-	-	11 (21,6) w tym ciężka: 1 (2)	113 (21) 33^; 26^^; 28^^^	13 (17,9)
Zaburzenia snu	-	-	-	2 (8)	-	-	73 (13)**** 2^^; 8^^^	-
Nudności	-	3 (14)	11 (22)***	8 (33)	1 (0,9)	17 (33,3)	179 (33) 72^; 58^^; 27^^^	15 (55,6)
Wymioty	-	-	-	-	-	-	66 (12) 25^; 19^^; 7^^^	-
Niedociśnienie ortostatyczne	-	-	-	4 (17)	-	-	-	10 (35,7)
Niedociśnienie	-	-	-	-	2 (1,9)	ciężkie: 1 (2)	-	-

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Punkt końcowy/N	Frankel 1990	Stolger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Tyne 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
Ból głowy	30	22	49	24 1 (4)	107	51	546 57 (10) 1^; 12^^; 14^^^	28 3 (10,7)
Zawroty głowy	-	-	-	2 (8)	-	10 (19,6)	118 (22) 24^; 31^^; 37^^^	3 (10,7)
Ziewanie	-	-	-	1 (4)	-	13 (25,5)	86 (16) 51^; 27^^; 8^^^	13 (46,4)
Upadki	-	-	-	-	-	10 (19,6)	181 (33) 1^^; 26^^^ w tym ciężkie: 34 (6,2)	-
Ostabilenie	-	-	-	-	-	ciężkie: 1 (2)	-	-
Omdlenie	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 8 (1,5)	-
Zaburzenia chodu	-	-	-	-	-	ciężkie: 1 (2)	-	-
Zaburzenia mowy	-	-	-	-	-	ciężkie: 1 (2)	-	-
Kurcze mięśni	-	-	-	-	-	ciężkie: 1 (2)	-	-
Pogorszenie dyskinez	-	-	-	-	-	10 (19,6) w tym ciężkie: 1 (2)	130 (24) 30^; 42^^; 33^^^	5 (17,9)
Nasilenie objawów choroby	-	-	-	-	-	-	69 (13) 1^^; 6^^^ ciężkie: 9 (1,6)	-

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

	Frankel 1990	Stolger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Tyne 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
Punkt końcowy/N	30	22	49	24	107	51	546	28
Szczyzak mnogi	-	-	-	-	-	dęzki: 1 (2)	-	-
Ból kończyn	-	-	-	-	-	dęzki: 1 (2)	66 (12) 1^^;5^^^	-
Ból stawów	-	-	-	-	-	-	76 (14) 1^	-
Ból pleców	-	-	-	-	-	-	59 (11) 1^^	-
Ból w klatce piersiowej	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 7 (1,3)	0
Obrzek kończyn dolnych	-	-	-	-	-	-	62 (11) 3^^; 9^^^	-
Biegunka	-	-	-	1 (4)	-	dęzka: 2 (4)	-	-
Wodnisty wyciek z nosa	-	-	-	-	-	6 (11,8)	-	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa	2 (7)	-	-	2 (8)	-	-	-	-
Zapalenie płuc	-	-	-	-	-	ciężkie: 1 (2)	ciężkie: 21 (4,0)	-
Zachyłstowe zapalenie płuc	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 7 (1,3)	-

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Punkt końcowy/ N	Frankel 1990	Stolger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Tyne 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
Uczucie ciężkości	30	22	49	24	107	51	546	28
Bradykardia	-	-	-	-	-	ciężkie: 1 (2)	-	-
Tachykardia	-	-	-	-	-	ciężka: 1 (2)	-	-
Zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 7 (1,3)	-
Choroba tętnic wieńcowych	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 7 (1,3)	-
Migotanie przedsionków	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 6 (1,1)	-
Zakażenia układu moczowego	-	-	-	-	-	-	77 (14) ciężkie: 17 (3,1)	-
Odwodnienie	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 18 (3,3)	-
Złamanie szyjki kości udowej	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 11 (2,0)	-
Duszność	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 9 (1,6)	-
Zatrzymanie akcji serca	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 9 (1,6)	-

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

Punkt końcowy/N	Frankel 1990	Stolger 1992	Hughes 1993*	Pietz 1998	Tyne 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
Rak podstawnokomórkowy	30	22	49	24	107	51	546	28
Uderzenia gorąca	-	-	-	-	-	-	ciężkie: 6 (1,1)	-
Zdarzenie niepożądane zagrażające życiu pacjenta – zapalenie płuc	-	-	-	-	-	1 (2)	-	6 (21,4)
Inne	2 (7)	-	-	-	-	-	-	-
Zgony [n (%)] pacjentów]								
Zgony niezwiązane z leczeniem APO	-	1 (5)	2 (4)	-	9 (8)	1	45 (8)	-
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych [n (%)] pacjentów]								
Eozynofilia	-	3 (14)	-	-	-	-	-	-
Odczyn Coombsa	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-

* Dotyczy pacjentów, którzy stosowali apomorfine przez okres >1 roku; ^Związane z leczeniem; ^^Prawdopodobnie związane z leczeniem; ^^^Możliwie związane z leczeniem; ***Zdarzenie niepożądane raportowane w drugim roku leczenia; ***Uporczywe nudności; ****Bezsenność; Dla badań Trosch 2008 oraz Le Witt 2009 w tabeli uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 10% pacjentów.

Tabela 49.
Przyczyny przerwania leczenia (APO-PEN)

N	Frankel 1990	Stelger 1992	Hughes 1993	Pletz 1998	Tyne 2004	Trosch 2008	Le Witt 2009	Ondo 2012
	32	22	49	24	107	51	546	28
Wczesna faza leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ogółem (n=12) nudności (n=1) psychiatryczne zdarzenia niepożądane (n=5) nasilenie stanów off (n=1) spłątanie (n=1) brak efektu terapeutycznego (n=2) niskie stosowanie siły do zaleceń lekarza (n=1) zgon (n=1) zmiana leczenia z powtarzalnych iniekcji na ciągły wlew (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> ogółem (n=6) odbijanie się w stanach off (n=1) ciężkie dyskiinezje (n=2) osiągnięcie adekwatnej kontroli choroby z pomocą tradycyjnej medycyny (n=1) trudności w obsłudze urządzeń (n=1) nieakceptowalna wrażliwość na światło i sedacja (n=1) zgon (n=2) zmiana leczenia z powtarzalnych iniekcji na ciągły wlew (n=6) 	<ul style="list-style-type: none"> ogółem (n=15) niedostateczny efekt terapeutyczny (n=5) trudności w obsłudze urządzeń (n=3) nudności (n=3) psychiatryczne zdarzenia niepożądane (n=2) hipotonia ortostatyczna (n=1) udział w innym badaniu (n=1) zmiana leczenia z powtarzalnych iniekcji na ciągły wlew (n=4*) 	<ul style="list-style-type: none"> zmiany skórne (n=3) niewygoda (n=4) omamy (n=1) spłątanie (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 apomorfiną (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> ogółem (n=18) zdarzenia niepożądane (n=13) wycofanie zgody na udział w badaniu (n=2) utrata z okresu follow-up (n=2) zdarzenie niepożądane lub brak efektu terapeutycznego (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> ogółem (n=424) zdarzenia niepożądane (n=187) powód inny niż zdarzenie niepożądane lub brak efektu terapeutycznego (n=158) niechęć do leczenia (n=48) utrata z okresu follow-up (n=31) 	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (n=4) brak efektu terapeutycznego (n=3) poprawa w odczuwanych objawach związana z innym sposobem leczenia (n=3) koszty (n=3) brak motywacji do leczenia pomimo uzyskanych dobrych wyników (n=3) inne, niesprecyzowane (n=2) 	

*Zmiana spowodowana progresją choroby

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że większość raportowanych działań niepożądanych w długim okresie stosowania apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach było łagodnych lub średnich w nasileniu.

Nudności i wymioty, dyskinezy, zawroty głowy, senność, halucynacje, ziewanie oraz siniaki w miejscu iniekcji to działania niepożądane najczęściej wskazywane jako związane, prawdopodobnie związane lub możliwe związane z przyjmowanym leczeniem w badaniu *LeWitt 2009*. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 199 pacjentów, natomiast tylko u 27 pacjentów zostały one zakwalifikowane jako prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem. Większość ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za mało prawdopodobnie związane z leczeniem lub nie związane z leczeniem. Wśród ciężkich AEs ocenionych jako prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem wymieniono: omdlenia, psychoza wywołana lekami, hipotonia ortostatyczna, upadki, migotanie przedsionków, bradykardia, nowotwór piersi, splątanie, zastoinowa niewydolność płuc, zmniejszony poziom świadomości, zaburzenia mowy, nasilenie dyskinez, halucynacje, niedociśnienie, letarg, zaburzenia nastroju, ból mięśniowo-szkieletowy, zmiany osobowości, nasilenie psychozy, zatrzymanie akcji serca.

W dwóch badaniach raportowano pojawienie się swędzących guzków w miejscu iniekcji (*Frankel 1990, Hughes 1993*), w badaniu *Tyne 2004* skrócone zdarzenia niepożądane dotyczyły 15% pacjentów, natomiast w jednym badaniu nie odnotowano żadnych reakcji w miejscu podania (*Ondo 2012*). Sinienie w miejscu iniekcji (0-18%) oraz wybroczyny (0-12%) analizowano w trzech analizowanych badaniach.

Spośród neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych raportowano w przynajmniej dwóch badaniach raportowano: halucynacje wzrokowe (0-19%), splątanie (3-4%), hiperseksualność (3-5%).

Spośród innych zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano: nudności i wymioty (1-56%), ziewanie (4-47%), niedociśnienie ortostatyczne (17-36%), upadki (20-33%), nasilenie dyskinez (18-24%), senność (18-22%), zawroty głowy (8-22%), zaburzenia snu (8-13%), ból głowy (4-11%), przekrwienie błony śluzowej nosa (7-8%).

Spośród 58 zgonów raportowanych we włączonych do analizy badaniach, żaden nie został zakwalifikowany jako związany z leczeniem APO-PEN.

Wśród przyczyn przerwania leczenia APO-PEN, poza zdarzeniami niepożądanymi, wymieniano brak efektu terapeutycznego, zmianę sposobu leczenia, trudności w obsłudze urządzenia dawkującego apomorfine, niedostateczną skuteczność oraz utratę z okresu *follow-up*.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL APO-go PEN

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa związanego z zastosowaniem terapii apomorfina dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [33] dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem częstości ich występowania), które zostały zgłoszone w trakcie przeprowadzonych badań.

W celu oszacowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do

< 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie mogła być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych) [33].

Tabela 50

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem apomorfiny w oparciu o ChPL [33]

Układ/narząd/zdarzenia niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość hemolityczna			x			
	małopłytkowość			x			
	eozynofilia				x		
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i skurcz oskrzeli)				x		
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia neuropsychiatryczne (w tym przypadki przemijającej łagodnej dezorientacji i omamów wzroskowych)		x				
	zaburzenia kontroli impulsów (objawy patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub zakupy, obżarstwo i kompulsywne objadanie się)						x
Zaburzenia układu nerwowego	sedacja		x				
	senność		x				
	zawroty głowy/uczucie zbliżającego się omdlenia		x				
	dyskinezy w okresach <i>on</i> , niekiedy bardzo nasilone i prowadzące do przerwania leczenia			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	miejscowe i uogólnione wysypki			x			

Układ/narząd/zdarzenia niepożądane		Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zdarzenia niepożądane							
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu podania (guzki podskórne, stwardnienie, rumień, bolesność uciskowa, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej)	x					
	inne reakcje miejscowe (podrażnienie, świąd, powstawanie siniaków i ból)	x					
	martwica i owrzodzenia w miejscu podania			x			
	obrzęk obwodowy						x
Badania diagnostyczne	dodatni test Coombsa			x			

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

7.3.1. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [32] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia chlorowodorkiem apomorfiny prawie na pewno przyjmują też inne leki na chorobę Parkinsona. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL APO-go PEN w początkowym etapie leczenia chlorowodorkiem apomorfiny pacjenta powinno się obserwować pod kątem występowania nietypowych działań niepożądanych lub objawów potencjalizacji działania leków [33].

Neuroleptyki

Produkty lecznicze z grupy neuroleptyków mogą wywierać działanie antagonistyczne, kiedy stosowane są z apomorfina. Choć istnieje możliwość występowania interakcji między kłozapiną a apomorfina, kłozapinę można również stosować w celu łagodzenia objawów powikłań neuropsychiatrycznych.

Nie badano ewentualnego wpływu apomorfiny na stężenie innych produktów leczniczych w osoczu. Zaleca się w związku z tym zachowanie ostrożności w przypadku skojarzonego stosowania apomorfiny z innymi produktami leczniczymi, szczególnie tych z wąskim zakresem terapeutycznym.

Leki przeciwnadciśnieniowe i działające na serce

Nawet jeśli apomorfina podawana jest jednocześnie z domperydonom, to nadal może ona nasilać działanie hipotensyjne tych leków. Zaleca się unikanie stosowania apomorfiny z innymi lekami o udowodnionych właściwościach wydłużających odstęp QT.

W poniższej tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie produktów leczniczych wchodzących w interakcje z analizowaną interwencją.

7.3.2. Środki ostrożności dotyczące stosowania oraz specjalne grupy pacjentów [33]

W związku z faktem, iż informacje na temat bezpieczeństwa są przede wszystkim skierowane do osób wykonujących zawody medyczne istotnym jest również przedstawienie danych (w oparciu o ChPL dla preparatu APO-go PEN) dotyczących stosowania leku w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz wątroby, niewydolnością serca, zaburzeniami skóry, zapaleniem trzustki, hipoglikemią, jak również u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią (w tym wpływ leku na płodność) [33].

Chlorowodorek apomorfiny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami nerek, płuc lub układu krążenia oraz u osób ze skłonnościami do nudności i wymiotów. Przy rozpoczynaniu podawania leku u pacjentów w podeszłym wieku i/lub pacjentów osłabionych zaleca się zachowanie dodatkowej ostrożności.

Tabela 51
Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat APO-go[33]

Grupa pacjentów	Wskazania
Niewydolność serca	Ze względu na to, że apomorfina może wywoływać niedociśnienie, nawet gdy podawana jest po uprzednim podaniu domperydonu, należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami serca lub pacjentów przyjmujących leki wazoaktywne, takie jak leki hipotensyjne, a szczególnie u pacjentów z stwierdzonym wcześniej niedociśnieniem ortostatycznym. Ponieważ apomorfina, szczególnie w wysokich dawkach, może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i> .
Zaburzenia skóry	Stosowanie apomorfiny wiąże się z występowaniem miejscowych działań podskórnych. Można je czasem łagodzić poprzez zmianę miejsc wykonywania wstrzyknięć lub ewentualnie poprzez aplikację ultradźwięków (o ile istnieje taka możliwość) na obszary występowania guzkowatości i stwardnienia.
Zaburzenia hemolityczne	U pacjentów leczonych apomorfiną opisywano przypadki niedokrwistości hemolitycznej i małopłytkowości. Powinno się w regularnych odstępach czasu oznaczać parametry morfologii krwi, podobnie jak w przypadku lewodopy, jeśli jest podawana łącznie z apomorfiną.

Grupa pacjentów	Wskazania
Zaburzenia psychiatryczne	<p>U wielu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona współistnieją problemy neuropsychiatryczne. Istnieją dowody na to, że u części pacjentów zaburzenia neuropsychiatryczne mogą ulegać zaostrzeniu w wyniku stosowania apomorfiny. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania apomorfiny w tej grupie pacjentów.</p> <p>Stwierdzono, że stosowanie apomorfiny wiąże się z występowaniem senności, a stosowanie innych agonistów dopaminy może wiązać się z epizodami nagłych zaśnięć, szczególnie u pacjentów z chorobą Parkinsona. Pacjentów powinno się o tym informować i udzielać porady, aby w okresie leczenia apomorfiną zachowywali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Można też rozważyć obniżenie dawkowania lub odstawienie leku.</p> <p>Zaburzenia kontroli impulsów Należy uważnie obserwować pacjentów, czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli impulsów. Pacjenci oraz ich opiekunowie powinni mieć świadomość, że u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym apomorfiną, mogą wystąpić objawy zaburzenia kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub zakupy, obżarstwo i kompulsywne objadanie się. W przypadku wystąpienia takich objawów należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki.</p>
Kobiety w ciąży	<p>Brak doświadczenia ze stosowaniem apomorfiny u kobiet w ciąży. Leku APO-go nie powinno się stosować podczas ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.</p>
Kobiety karmiące piersią	<p>Nie wiadomo, czy apomorfina przechodzi do mleka kobiecego. Decyzja o kontynuowaniu/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/przerwaniu leczenia za pomocą APO-go powinna być podejmowana po uwzględnieniu korzyści płynących z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania APO-go przez karmiącą piersią kobietę.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Chlorowodorek apomorfiny wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci leczeni apomorfiną, u których występuje senność i/lub epizody nagłego zasypiania, muszą zostać poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności (np. obsługiwanie maszyn), w przypadku których obniżony poziom czuwania mógłby narazić ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego urazu lub śmierci – do momentu ustąpienia wspomnianych nawrotowych epizodów i senności.</p>

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [28] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [32] przeprowadzono wyszukiwanie na stronie Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych informacji:

- Informacje z 2010 i 2013 roku o zmianie ulotki produktu zawierającego apomorfinę do wstrzyknięć i iniekcji (Apokyn) w związku nową oceną ryzyka zdarzeń psychiatrycznych [35]: 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 (FDA/sierpień 2013).

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 (FDA/wrzesień 2010).

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 (FDA/wrzesień 2010).

- Informacja z 2010 roku o przeciwwskazaniach do jednoczesnego stosowania apomorfiny i ondansetronu [36]:

Jednoczesne stosowanie apomorfiny i ondansetronu jest przeciwwskazane, z powodu zgłoszeń o przypadkach głębokiego niedociśnienia i utraty świadomości (FDA/wrzesień 2010).

- 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 [39];
- Informacje o przeprowadzonej ocenie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku Apokyn do obrotu w USA [42] i szczegółowy raport z oceny ryzyka zdarzeń psychiatrycznych z 2008 roku [41]:

- 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 wykorzystywanych w systematycznym monitorowaniu bezpieczeństwa produktów leczniczych (tj. zgłoszenia ciężkich i nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, raporty PSUR, zgłoszenia od osób wykonujących zawody medyczne i pacjentów, literaturę medyczną, badania kliniczne, dane dotyczące innych leków tej samej klasy) wdrożenie dodatkowej procedury systematycznej oceny danych uzyskiwanych po wprowadzeniu ocenianego leku do obrotu [42].

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 psychotycznych, 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 rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zidentyfikowano jeden przypadek, który w dalszej ocenie zakwalifikowano jako błąd laboratoryjny [42].
- 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 [41].

Wnioski i rekomendacje autorów cytowanej analizy zostały w dokumencie źródłowym ukryte jako informacje stanowiące tajemnicę handlową [41].

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* odnaleziono dwa dokumenty opisujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem apomorfiny (EMA/599450/2009 oraz EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012).

W pierwszym dokumencie zamieszczono informację iż dowody przedkliniczne oraz pochodzące z badań klinicznych sugerują iż apomorfina, szczególnie w wysokich dawkach, może powodować wydłużenie odstępu QT. Zalecana jest ostrożność w stosowaniu apomorfiny u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz należy unikać jednoczesnego stosowania apomorfiny wraz z lekami wydłużającymi odstęp QT [37].

W drugim dokumencie zamieszczono ostrzeżenie o możliwości wystąpienia behawioralnych objawów zaburzenia kontroli impulsów u pacjentów leczonych lewodopą i/lub agonistami dopaminy (w tym apomorfina) w normalnych dawkach, niezależnie od wskazania. Zaleca się regularne kontrolowanie objawów zaburzenia kontroli impulsów, w tym patologicznego uzależnienia od hazardu, podwyższonej aktywności seksualnej, zwiększonego libido, kompulsywnego kupowania lub wydawania pieniędzy oraz kompulsywnego picia lub jedzenia u pacjentów [38].

Powyższe ostrzeżenia zostały już uwzględnione w ChPL APO-go PEN.

7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] znaleziono informację na temat produktu leczniczego dotyczącą uaktualnienia druków informacyjnych dla produktów leczniczych, zawierających agonistów dopaminy.

7.7. PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [34]

[Redacted text block containing the content of the PSUR report]

[Redacted text block]

8. PRZEGLĄD BADAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery przeglądy systematyczne opublikowane w okresie 2004-2014 przedstawiające zestawienie badań dla apomorfiny w postaci powtarzalnych wstrzyknięć podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona: *Movement Disorder Society (MDS) 2013*, *National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC) 2006*, *Chen 2005* oraz *Deleu 2004*.

Jedynie przegląd systematyczny *Chen 2005* odpowiada zakresowi niniejszej analizy w odniesieniu do populacji (pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona u których występują fluktuacje ruchowe) oraz interwencji (apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych). W trzech pozostałych przeglądach (*MDS 2013*, *NCCC 2006*, *Deleu 2004*) poza apomorfiną w powtarzalnych wstrzyknięciach analizowano również skuteczność i bezpieczeństwo apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym u pacjentów z chorobą Parkinsona, a zatem ich zakres był szerszy niż niniejszej analizy. 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).

Wnioski pochodzące z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono poniżej:

(1) skuteczność i bezpieczeństwo apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych analizowano w nielicznych badaniach RCT o ograniczonej wielkości próby i okresie obserwacji oraz dość licznych badaniach o niższej wiarygodności (nierandomizowanych, z grupą porównawczą lub bez, prospektywnych i retrospektywnych, o zróżnicowanym czasie trwania okresu obserwacji). Zgromadzone dowody naukowe pozwalają na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania apomorfiny u pacjentów z chorobą Parkinsona.

(2) Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność APO-PEN w kontroli objawów choroby Parkinsona oraz fluktuacji ruchowych, szczególnie w skracaniu czasu trwania stanów *off* w okresie czuwania; wg metaanalizy *Deleu 2004* zastosowanie APO-PEN pozwala skrócić dzienny czas trwania stanów *off* w okresie czuwania średnio o 46% (zakres: 33-58%), natomiast zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Chen 2004* o 2,6–4 godzin.

(3) Stosowanie apomorfiny skutkuje również poprawą funkcji motorycznych/zmniejszeniem nasilenia zaburzeń funkcji motorycznych (oceny nasilenia zaburzeń funkcji ruchowych dokonywano w poszczególnych badaniach z użyciem różnych narzędzi m.in. skalą UPDRS, Columbia, *hand-tapping*, Webster).

(4) Przedstawione dowody naukowe wskazują na możliwość nasilenia dyskinez stanu *on* u pacjentów stosujących APO-PEN. Wg metaanalizy *Deleu 2004* czas w stanie *on* z dyskinezami uległ wydłużeniu o 33%, natomiast nasilenie dyskinez zwiększyło się o 14%. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w przeglądzie *MSD 2013* APO-PEN w leczeniu dyskinez pozostaje terapią eksperymentalną.

(5) Dostępne opracowania wskazują na dobry profil bezpieczeństwa APO-PEN (pod warunkiem stosowania leków antiemetycznych, np. domperidonu) oraz brak konieczności stosowania szczególnego monitoringu w trakcie stosowania leku. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane były łagodne w nasileniu i przemijające i zazwyczaj były to reakcje w miejscu iniekcji, ziewanie, dyskinezy, senność, nudności i wymioty, zawroty głowy oraz ortostatyczne zawroty głowy, wyciek z nosa oraz reakcje neuropsychiatryczne.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych przeglądów oraz dane w nich zestawione przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Opublikowane przeglądy systematyczne dla apomorfiny podawanej w postaci podskórnych powtarzalnych wstrzyknięć

Badanie	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Wyniki i wnioski
	Metodyka	Populacja	Interwencje	
MDS 2013 [10, 11, 12, 13]	<p>Celi: Ocena opublikowanych dowodów naukowych w zakresie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i wpływu na praktykę kliniczną leczenia ChP (w tym odrębny przegląd dla apomorfiny)</p> <p>Zakres czasowy: od 1948 (Cochrane Library) i 1966 (Medline) do 2012</p> <p>Przeszukane źródła: Medline, Cochrane Library, listy referencyjne</p>	<p>pacjenci z ustalonym rozpoznaniem ChP</p> <p>apomorfina</p>	<p>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>Włączone badania: APO-PEN u pacjentów z ChP leczonych lewodopą w celu poprawy funkcji motorycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> Do opracowania z 2002 włączono 1 badanie z poziomu I (Østergaard 1995) oraz 3 badania z poziomem III (Frankel 1990, Hughes 1993, Pletz 1998) Do opracowania z 2005 roku włączono jedno badanie z poziomu I (Dewey 2001) W 2011 oraz w 2013 roku nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla APO-PEN; <p>Wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wnioski z 2002 r.: <ul style="list-style-type: none"> w populacji pacjentów z zaawansowaną ChP (z fluktuacjami ruchowymi) leczonych lewodopą APO-PEN jest interwencją prawdopodobnie skuteczną w kontroli fluktuacji motorycznych. Stosowanie apomorfiny pozwala na przelączenie pacjentów ze stanu off do stanu on z podobnym nasileniem odpowiedzi co stosowanie lewodopy oraz redukuje czas trwania stanów off; stosowanie apomorfiny związane jest z akceptowalnym ryzykiem, niewymagającym specjalnego monitorowania, o ile podawany jest domperrydon w celu ograniczenia ciężkości obwodowych objawów trawlenych i krążeniowych związanych z leczeniem dopaminergicznym. Wnioski z 2005 roku: <ul style="list-style-type: none"> apomorfina w postaci APO-PEN jest skuteczną w kontroli objawów choroby Parkinsona oraz fluktuacji motorycznych; Wnioski z 2011 roku: <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo stosowania apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach pozostaje akceptowalne bez wprowadzania szczególnego monitorowania. W leczeniu fluktuacji motorycznych apomorfina pozostaje klinicznie użyteczna, natomiast w leczeniu dyskinez ma status leczenia eksperymentalnego W kontrobowaniu objawów ChP oraz fluktuacji ruchowych APO-PEN jest terapią skuteczną Wnioski z 2013 roku: <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu objawowym, monoterapia apomorfina na status leczenia eksperymentalnego W leczeniu objawów ChP w skojarzeniu z lewodopą apomorfina jest klinicznie użyteczna W zapobieganiu/opóźnianiu wystąpienia fluktuacji ruchowych lub dyskinez apomorfina pozostaje terapią eksperymentalną W leczeniu fluktuacji ruchowych apomorfina pozostaje terapią skuteczną
NCCC 2006 [14]	<p>Celi: Ocena skuteczności apomorfiny w porównaniu</p>	<p>późna ChP</p> <p>apomorfina</p>	<p>przeglądy systematyczne, RCT, inne badania</p>	<p>Włączone badania: dla APO-PEN – 3 badania RCT (Dewey 2001, Østergaard 1995, Van Laar 1993), porównujące skuteczność kliniczną apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach z placebo.</p> <p>Wyniki:</p>

Badanie	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Wyniki i wnioski
	Metodyka	Populacja	Interwencje	
ze standardowym leczeniem doustnym w późnej ChP (w zakresie przeglądu dla apomorfiny) Przeszukane źródła (zakres czasowy): Medline (1966–2005), Embase (1980–2005), Cochrane (1800–2005), CINAHL (1982–2005)	porównawcze; badania opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych			<p>Analizowany punkt końcowy</p> <p>Liczba punktów w skali UPDRS (część I, II, III, IV)</p> <p>Liczba punktów w skali UPDRS (część III)</p> <p>Liczba punktów w skali Columbia – dla poszczególnych składowych testu</p> <p>Łączna liczba punktów w skali Columbia</p> <p>Liczba punktów uzyskana w testach <i>finger/foot tapping</i>, <i>walking</i> i <i>pinboard combined test</i></p> <p>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla test <i>hand-tapping</i> – ocena personelu</p> <p>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla test <i>hand-tapping</i> – ocena pacjenta</p> <p>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena personelu</p> <p>Wyniki w dzienniczku pacjentów dla <i>Webster step-score</i> – ocena pacjenta</p> <p>Średni czas trwania stanu <i>off</i> (min/dzień)</p> <p>Średnia liczb stanów <i>off</i> na dzień</p> <p>Nasilenie stanów <i>off</i></p> <p>Liczba przerwanych stanów <i>off</i></p> <p>Czas to wystąpienia odpowiedzi na leczenie (min)</p> <p>Łączny czas trwania stanu <i>off</i> na dzień</p> <p>Wystąpienie dyskinezy</p> <p>Zlewanie</p> <p>Średni czas trwania ruchów mimowolnych na dzień</p> <p>Średnia liczba ruchów mimowolnych na dzień</p> <p>APO-na korzyść apomorfiny (p<0,05) * p<0,001, PL-na korzyść placebo (p<0,05), NS–nieistotny statystycznie (P<0,05)</p> <p>Wnioski (dla powtarzalnym wstrzyknięć, jak i ciągłych wlewów podskórnych):</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 modyfikacje standardowej terapii doustnej. • Leczenie apomorfina związane jest z ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak spiątanie i omamy oraz ze znacznym ryzykiem reakcji w miejscu podania.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Wyniki i wnioski																																																																																																					
		Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki																																																																																																						
Chen 2005 [15]	<p>Cel: Ocena opublikowanych dowodów naukowych w zakresie farmakologii, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach podskórnych stosowanej w leczeniu epizodów off u pacjentów z ChP.</p> <p>Zakres czasowy: do 07.2005 r.</p> <p>MEDLINE, Cochrane Library oraz International Pharmaceutical Abstracts.</p>	<p>pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona u których występują fazy off</p>	<p>apomorfina w postaci powtarzalnych iniekcji podskórnych</p>	<p>wszystkie dostępne badania pierwotne oraz przeglądy analizujące ocenianą interwencję opublikowane w języku angielskim</p>	<p>Wyniki i wnioski</p>																																																																																																					
					<p>• Leczenie apomorfina powinno być rozpoczynane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Rekomendacja dotyczy APO-PEN: Apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych może być stosowana w redukcji czasu trwania stanów off u pacjentów z ChP i ciężkimi fluktuacjami ruchowymi (siła rekomendacji B).</p>																																																																																																					
					<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie open-label</th> <th rowspan="2">Latencja stanu on</th> <th rowspan="2">Czas trwania odpowiedzi na leczenie</th> <th colspan="3">Czas trwania stanu off</th> </tr> <tr> <th>Przed</th> <th>Po</th> <th>MD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stibe 1998</td> <td>5-15</td> <td>40 - 90</td> <td>6 h</td> <td>2,7 h</td> <td>3,3 h</td> </tr> <tr> <td>Kempster 1990</td> <td>7,9 (3-14)</td> <td>56 (30-80)</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Pollak 1989</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>4,7 h</td> <td>1,7 h</td> <td>3 h</td> </tr> <tr> <td>Poewe 1988</td> <td>5-15</td> <td>90 - 150</td> <td>4,9 h</td> <td>1,8 h</td> <td>2,9 h</td> </tr> <tr> <td>Poewe 1989</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>4,7 h</td> <td>1,7 h</td> <td>3 h</td> </tr> <tr> <td>Frankel 1990</td> <td>7,5 (3,5-12,5)</td> <td>60 (20-120)</td> <td>6,9 h</td> <td>2,9 h</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>Hughes 1991</td> <td>5-25</td> <td>10-107</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Hughes 1991</td> <td>bd</td> <td>36 (5-65)</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Hughes 1993</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>6,2 h</td> <td>3,6 h</td> <td>2,6 h</td> </tr> <tr> <td>Deffond 1993</td> <td>14 (5-20)</td> <td>bd</td> <td>40%*</td> <td>18%*</td> <td>22%*</td> </tr> <tr> <td>Gervason 1993</td> <td>12,3 (6-23)</td> <td>61,9 (28-87)</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Pietz 1998</td> <td>10 (3-30)</td> <td>47,5 (25-90)</td> <td>50%*</td> <td>29,5%*</td> <td>20,5%*</td> </tr> <tr> <td>Hardie 1984</td> <td>6</td> <td>>60</td> <td>bd</td> <td>bd</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>* w fazie czuwania</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie double-blind</th> <th rowspan="2">Latencja stanu on [min]</th> <th rowspan="2">Czas trwania odpowiedzi [min]</th> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">Zmiana w głównym punkcie końcowym</th> </tr> <tr> <th>bez APO</th> <th>z APO MD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cotzias 1970</td> <td>30-60</td> <td>do 120</td> <td>liczba punktów w skali ocenianej nasilenie powikłań</td> <td>bd</td> <td>poprawa u 10/15 pts</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie open-label	Latencja stanu on	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania stanu off			Przed	Po	MD	Stibe 1998	5-15	40 - 90	6 h	2,7 h	3,3 h	Kempster 1990	7,9 (3-14)	56 (30-80)	bd	bd	bd	Pollak 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h	Poewe 1988	5-15	90 - 150	4,9 h	1,8 h	2,9 h	Poewe 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h	Frankel 1990	7,5 (3,5-12,5)	60 (20-120)	6,9 h	2,9 h	4 h	Hughes 1991	5-25	10-107	bd	bd	bd	Hughes 1991	bd	36 (5-65)	bd	bd	bd	Hughes 1993	bd	bd	6,2 h	3,6 h	2,6 h	Deffond 1993	14 (5-20)	bd	40%*	18%*	22%*	Gervason 1993	12,3 (6-23)	61,9 (28-87)	bd	bd	bd	Pietz 1998	10 (3-30)	47,5 (25-90)	50%*	29,5%*	20,5%*	Hardie 1984	6	>60	bd	bd	bd	Badanie double-blind	Latencja stanu on [min]	Czas trwania odpowiedzi [min]	Punkt końcowy	Zmiana w głównym punkcie końcowym		bez APO	z APO MD	Cotzias 1970	30-60	do 120	liczba punktów w skali ocenianej nasilenie powikłań	bd	poprawa u 10/15 pts
Badanie open-label	Latencja stanu on	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania stanu off																																																																																																							
			Przed	Po	MD																																																																																																					
Stibe 1998	5-15	40 - 90	6 h	2,7 h	3,3 h																																																																																																					
Kempster 1990	7,9 (3-14)	56 (30-80)	bd	bd	bd																																																																																																					
Pollak 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h																																																																																																					
Poewe 1988	5-15	90 - 150	4,9 h	1,8 h	2,9 h																																																																																																					
Poewe 1989	bd	bd	4,7 h	1,7 h	3 h																																																																																																					
Frankel 1990	7,5 (3,5-12,5)	60 (20-120)	6,9 h	2,9 h	4 h																																																																																																					
Hughes 1991	5-25	10-107	bd	bd	bd																																																																																																					
Hughes 1991	bd	36 (5-65)	bd	bd	bd																																																																																																					
Hughes 1993	bd	bd	6,2 h	3,6 h	2,6 h																																																																																																					
Deffond 1993	14 (5-20)	bd	40%*	18%*	22%*																																																																																																					
Gervason 1993	12,3 (6-23)	61,9 (28-87)	bd	bd	bd																																																																																																					
Pietz 1998	10 (3-30)	47,5 (25-90)	50%*	29,5%*	20,5%*																																																																																																					
Hardie 1984	6	>60	bd	bd	bd																																																																																																					
Badanie double-blind	Latencja stanu on [min]	Czas trwania odpowiedzi [min]	Punkt końcowy	Zmiana w głównym punkcie końcowym																																																																																																						
				bez APO	z APO MD																																																																																																					
Cotzias 1970	30-60	do 120	liczba punktów w skali ocenianej nasilenie powikłań	bd	poprawa u 10/15 pts																																																																																																					

Badanie	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Wyniki i wnioski					
	Metodyka	Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki	ruchowych				
					8,1	56,6	23,3	11,9	11,5**
					bd	bd	39,7	15,8	23,9**
					22	bd	5,9	3,9	2,0
					bd	bd	7,4	4,2	3,2
					7,3 (1,5-15)	96 (20-120)	-0,4^	-6,4	6
					bd	bd	-3^	-20,0	17**
					7,5-10	≥40	-7,4^	-24,2	16,8**
					bd	do 90 min	-2,8^	-11,2	8,4**

**p<0,001, ^placębo

Wnioski:

- Dane włączone do przeglądu wskazują na skuteczność apomorfiny podawanej w postaci podskórnych iniekcji w leczeniu faz off u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wraz z objawową poprawą funkcji motorycznych pomiędzy stanem off przed oraz stanem on po podaniu dawki leku.
- Średni czas latencji stanu on wznosił 20 minut od momentu aplikacji, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie około 100 minut.
- Dawka leku uznana za skuteczną terapeutycznie wynosiła 2 – 6 mg; średnio 3 dawki apomorfiny na dobę były podawane pacjentom.
- Do najczęstszych obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały występujące u ≥ 20% pacjentów reakcje w miejscu iniekcji, ziewanie, dyskinety, senność, nudności i wymioty, zawroty głowy oraz ortostazyjne zawroty głowy, wydek z nosa.

Badanie	Kryteria selekcji badań pierwotnych			Wyniki i wnioski										
	Metodyka	Populacja	Interwencje	Metodyka i wyniki	Zmiana: APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa lub APO -PEN vs PL	Czas w stanie on off [%]	Czas w stanie on z dyskinezami [%]	Nasilenie dyskinez [%]	Dzienna dawka lewodopy [%]					
Deieu 2004 [16]	Przegląd systematyczny Zakres czasowy: styczeń 1960 – maj 2004 MEDLINE, EMBASE	pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona	apomorfina w postaci podskórnych powtarzalnych wstrzyknięć lub ciągłego wlewu	Badania obejmujące próbę ≥ 10 pacjentów, o okresie obserwacji > 1 miesiąca	Zmiana: APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa lub APO -PEN vs PL	Czas w stanie on off [%]	Czas w stanie on z dyskinezami [%]	Nasilenie dyskinez [%]	Dzienna dawka lewodopy [%]					
										Dewey 2001	-33 ¹	+24	+33	b.d.
										Frankel 1990	-58 ²	b.d.	b.d.	-5
										Esteban Munoz 1997	-45 ³	b.d.	b.d.	b.d.
										Pietz 1998	-41 ⁴	+8	-6	+27 ⁷
										Hughes 1993	-42	b.d.	b.d.	-7
										Poewe 1989	-56	b.d.	b.d.	0
										Østergaard 1995	-43 ⁵	+67	b.d.	b.d.
										Merello 1995	-53 ⁶	b.d.	b.d.	0
										Łącznie	-46	+33	+14	+5
¹ p \leq 0,02 APO-PEN vs PL; ² p $<$ 0,02 ³ p $<$ 0,01 ⁴ p $<$ 0,002 ⁵ p $<$ 0,001 ⁶ p=0,0002 ⁷ p $<$ 0,03 APO-PEN wartość końcowa vs APO-PEN wartość wyjściowa														
Wnioski: <ul style="list-style-type: none"> Dane włączone do przeglądu wskazują na skuteczność apomorfiny podawanej w postaci podskórnych iniekcji w skróceniu czasu trwania stanów off pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona wraz z towarzyszącą poprawą funkcji motorycznych oraz zwiększeniem nasilenia dyskinez. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach były łagodne w nasileniu i przemijające i zazwyczaj były to reakcje skórne oraz neuropsychiatryczne. 														

Zastosowanie różnych kryteriów włączenia do przeglądu skutkuje faktem, iż włączone do przedstawionych w powyższej tabeli przeglądów badania różnią się od włączonych do niniejszego przeglądu. Należy mieć na uwadze, iż kryteria włączenia do niniejszej analizy wynikają z predefiniowanego pytania klinicznego sformułowanego w oparciu o PICOS (populacja zgodna z rejestracją wnioskowanego produktu leczniczego, komparator odpowiadający aktualnej polskiej praktyce klinicznej).

W przeglądach *MDS 2013* oraz *NCCC 2006* ze względu na bardziej restrykcyjne kryteria włączenia do przeglądu niż zastosowanie w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie niektóre badania kliniczne analizujące skuteczność APO-PEN pomimo, iż zakres obu opracowań był szerszy niż niniejsza analiza. Wszystkie badania uwzględnione w ww. przeglądach znalazły się w niniejszym opracowaniu – badania RCT w analizie głównej, pozostałe badania (*Frankel 1990, Hughes 1993, Pietz 1998*) w analizie skuteczności praktycznej/dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W publikacjach *Chen 2005* oraz *Deleu 2004* uwzględniono m.in. abstrakty konferencyjne (*Sherry 2003, Trosch 2004*), badania bez grupy kontrolnej o liczebności poniżej 20 pacjentów (*Stibe 1998, Kempster 1990, Pollak 1989, Esteban Muñoz 1997, Poewe 1989, Merello 1997*) oraz analizujące skuteczność apomorfiny podawanej w stałej dawce (brak ustalonej dawki progowej indywidualnie dla każdego pacjenta – *Merello 1997*), które nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu i nie zostały w nim uwzględnione.

Do niniejszej analizy włączono badania nieujęte w ww. przeglądach, m.in. trzy badania RCT opublikowane w 2007, 2010 i 2014 roku (*Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*), jedno badanie uwzględnione w analizie skuteczności praktycznej (*Trosch 2008*) oraz trzy badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (*Tyne 2004, LeWitt 2009, Ondo 2012*).

Pomimo różnic w doborze badań pomiędzy analizowanymi przeglądami i niniejszym opracowaniem wyniki uzyskane z przeglądów są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszym raporcie.

Tabela 53
Zestawienie uwzględnionych przeglądów systematycznych (MDS 2013, NCCC 2006, Chen 2005, Deleu 2004)

Badanie	Przeгляд systematyczny:				przeгляд Instytutu Arcana	Publikacje włączone/wyłączone z przeglądu IA
	MDS 2013	NCCC 2006	Chen 2005	Deleu 2004		
APO301			x			wyłączone – badanie nieopublikowane
Cotzias 1970 [46]			x			wyłączone - populacja
Hardie 1984 [105]			x			wyłączone – interwencja (brak ustalenia progowej dawki apomorfiny)
Poewe 1988 [79]			x			wyłączone – metodyka (N=6?/7?), typ publikacji (list)
Pollak 1989 [79]			x			wyłączone – metodyka (N=6), typ publikacji (list)
Poewe 1989 [76]			x			wyłączone – metodyka (N=17)
Poewe 1989 [77]				x		wyłączone – metodyka (N=12)
Frankel 1990 [23]	x		x	x	x	włączone do analizy skuteczności praktycznej
Kempster 1990 [68]			x			wyłączone – metodyka (N=14)
Hughes 1991 [50]			x			wyłączone – metodyka (N=15); populacja (część pts z fluktuacjami motorycznymi)
Hughes 1991 [66]			x			wyłączone – metodyka (N=7)
Deffond 1993 [59]			x			wyłączone – metodyka (N=7)
Hughes 1993 [24]	x		x	x	x	włączone do analizy skuteczności praktycznej
Gervason 1993 [63]			x			wyłączone – metodyka (N=10)
van Laar 1993 [20]		x	x		x	włączone
Merello 1995				x		wyłączone – język (hiszpański)
Østergaard 1995 [19]	x	x	x	x	x	włączone
Esteban Munoz 1997 [61]				x		wyłączone – metodyka (N=11)
Merello 1997 [114]			x			wyłączone – interwencja (brak ustalenia progowej dawki apomorfiny)
Pietz 1998 [25]	x		x	x	x	włączone do analizy skuteczności praktycznej

Stibe 1998 [83]			x			wylączone – metodyka (N=8)
Dewey 2001 [17]	x	x	x	x	x	włączone
Sherry 2003			x			wylączone – abstrakt konferencyjny
Trosch 2004			x			wylączone – abstrakt konferencyjny
Pfeiffer 2007					x	włączone
Rascol 2010					x	włączone
Hattori 2014					x	włączone

9. PODSUMOWANIE

Apomorfina w powtarzalnych iniekcjach s.c. versus optymalna terapia doustna (OTD)

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 25 lipca 2014 r. odnaleziono 6 badań typu RCT spełniających kryteria włączenia do analizy głównej: *van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*.

Należy mieć na uwadze, iż znaczna heterogeniczność metodologiczna i kliniczna włączonych do analizy głównej badań, a w szczególności - zróżnicowanie okresów obserwacji oraz różnorodność badanych punktów końcowych - umożliwiła przeprowadzenie metaanalizy jedynie dla nielicznych parametrów w analizie bezpieczeństwa - w jednodniowym okresie obserwacji dla dwóch badań klinicznych (*Pfeiffer 2007, Rascol 2010*).

Na podstawie wyników badań *Dewey 2001* i *Østergaard 1995* wykazano, że APO-PEN istotnie statystycznie redukuje czas trwania stanów *off* w porównaniu do OTD. Redukcja czasu trwania stanu *off* wynosiła **2 godziny** (*Dewey 2001*) wśród pacjentów leczonych APO-PEN, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi była istotna statystycznie ($p < 0,02$). Wyniki badania *Østergaard 1995* wskazuje na redukcję o **58%**, czyli **167 minut** (95% CI: -231; -103), $p < 0,0001$ czasu trwania *off* wśród pacjentów leczonych APO-PEN w porównaniu do grupy komparatora w ocenie personelu medycznego oraz o **51%** czyli **313 minut** (95% CI: -469; -156), $p < 0,002$ w ocenie pacjenta.

Zgodnie z wynikami badania *Rascol 2010* i *Hattori 2014* podanie APO-PEN istotnie częściej niż placebo powodowało przejście pacjenta do stanu *on*. Wartości ilorazu szans obliczone na podstawie wyników badań *Rascol 2010* [OR=79,75 (95% CI: 9,19; 3399,03)] i *Hattori 2014* [OR=38,33 (95% CI: 6,97; 252,00)] są istotne statystycznie i wskazują, że szansa wystąpienia stanu *on* po podaniu apomorfiny jest wielokrotnie wyższa niż po zastosowaniu samej OTD z placebo. Wartość **NNT=2** (95% CI: 2; 3) wskazuje, że wykazana korzyść jest istotna klinicznie. Stosowanie apomorfiny skutkowało również w jednym badaniu wydłużeniem czasu trwania stanu *on* o **54 minuty** w porównaniu do wartości wyjściowej przy jednoczesnym braku zmiany czasu trwania stanu *on* w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść APO-PEN ($p = 0,0011$). Czas trwania odpowiedzi na leczenie APO-PEN zgodnie z wynikami badania *van Laar 1993* wynosi **96 minut** (zakres: 20-120) i **62 minuty** (zakres: 30-127) wg badania *Hattori 2014*.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniu *Dewey 2001*, stosowanie apomorfiny istotnie częściej przerywało stany *off* w porównaniu do grupy kontrolnej (**95% vs 23% przerwanych stanów off**, $p < 0,001$). Jednakże, zgodnie z wynikami zamieszczonymi w badaniu *Østergaard 1995* liczba stanów *off* istotnie zwiększyła się w grupie APO-PEN w porównaniu do OTD – w ocenie pacjentów wzrosła o **34%** ($p < 0,02$); natomiast w ocenie badaczy o 10% i nie była to zmiana istotna statystycznie. Również w badaniu *Dewey 2001* zamieszczono informację, iż redukcji czasu trwania stanów *off* nie towarzyszyła redukcja liczby stanów *off* na dzień.

Zgodnie z wynikami trzech badań włączonych do analizy głównej (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010) czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących OTD w porównaniu do pacjentów otrzymujących apomorfinę ($p < 0,0001$ - Dewey 2001, $p < 0,001$ - Rascol 2010, $p = 0,0058$ - Pfeiffer 2007).

Nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych oceniane było m.in. w skali UPDRS – cz. III, motor score (Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014), skali Columbia (van Laar 1993), testem WSST (Dewey 2001, Pfeiffer 2007) oraz hand-tapping (Dewey 2001).

We wszystkich badaniach włączonych do analizy głównej, w których oceniano nasilenie zaburzeń funkcji ruchowych w skali UPDRS (motor score, cz. III) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść APO-PEN w porównaniu z komparatorem. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w pierwszej fazie badania Dewey 2001 stosowanie apomorfiny skutkowało istotnie większą poprawą w ocenie funkcji motorycznych mierzonych skalą UPDRS w porównaniu ze stosowaniem placebo (62% vs 1%, $p < 0,001$). Różnica średnich zmian obliczona dla danych pochodzących z badania Rascol 2010 wynosi 17,1 (95% CI: -22,3; -11,9) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść apomorfiny ($p < 0,001$). Zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu Pfeiffer 2007 stosowanie apomorfiny istotnie redukuje zaburzenia funkcji ruchowych w porównaniu do placebo (-24,2 vs -7,4, $p < 0,0001$). W badaniu Hattori 2014 podanie apomorfiny istotnie zredukowało zaburzenia funkcji ruchowych występujące w stanie off względem placebo, o 22,1 punktu (95% CI: 16,4; 27,8) więcej. Wyniki dostępnych badań wskazują, że efekt apomorfiny utrzymuje się przeciętnie do co najmniej 40 minut, ale nie w 90 minut po podaniu leku. Analiza liczby punktów uzyskanych w skali UPDRS przez pacjentów analizowanych w badaniu Pfeiffer 2007 w 90 minut po podaniu leków wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami APO-PEN i OTD ($p = 0,8751$).

We wszystkich analizowanych w badaniu Pfeiffer 2007 punktach czasowych (7,5; 10; 15; 20 oraz 40 minut po podaniu dawki leku) uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść apomorfiny w porównaniu do placebo w ocenie nasilenia zaburzeń funkcji ruchowych ocenianych testem WSST. Również zgodnie z wynikami badania Dewey 2001 stosowanie apomorfiny skutkowało istotną statystycznie poprawą w ocenie funkcji ruchowych mierzonych zarówno testem WSST, jak i skalą hand-tapping w porównaniu do OTD ($p < 0,001$).

Ocena dyskinez była dokonywana we wszystkich badaniach włączonych do analizy głównej – w dwóch badaniach raportowano nasilenie dyskinez u pacjentów stosujących APO-PEN w porównaniu do komparatora w 10 i 20 minut po podaniu analizowanych leków (odpowiednio: $p = 0,0021$ i $p < 0,0001$) (Pfeiffer 2007) lub wydłużenie czasu trwania dyskinez o 35% w grupie pacjentów stosujących apomorfinę (Østergaard 1995). W badaniu Dewey 2001 odnotowano istotnie statystyczne różnice w nasileniu dyskinez na korzyść grupy placebo w pierwszej fazie badania ($p < 0,001$) oraz brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w drugiej fazie badania ($p = 0,81$).

Na podstawie wyników jednego badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości uzyskanej odpowiedzi na leczenie ($p = 0,41$).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych różnic w **częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** (Dewey 2001: OR=0,71 (95% CI: 0,01; 10,68); metaanaliza badań Pfeiffer 2007, Rascol 2010: OR=1,30 (95% CI: 0,57; 2,96), $p=0,6834$), jak również i szczegółowo analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami.

Ilorazy szans wystąpienia **nudności** (Dewey 2001: OR=3,43 (95% CI: 0,31; 177,09); Rascol 2010: OR=1,00 (95% CI: 0,06; 16,76), $p=0,4757$), **zawrotów głowy** (Dewey 2001: OR=5,18 (95% CI: 0,30; ∞); metaanaliza badań Pfeiffer 2007, Rascol 2010: OR=5,76 (95% CI: 0,57; 57,84), $p=0,2471$), **ziewania** (Dewey 2001: OR=12,92 (95% CI: 0,94; ∞); Pfeiffer 2007: OR=2,34 (95% CI: 0,24; 30,39), **niedociśnienia ortostatycznego** (metaanaliza badań Pfeiffer 2007, Rascol 2010: OR=1,22 (95% CI: 0,45; 3,28), $p=0,8912$), **wodnistego wycieku z nosa** (Dewey 2001: OR=5,18 (95% CI: 0,30; ∞), **zdarzenia niepożądanego w miejscu iniekcji** (Dewey 2001: OR=0,65 (95% CI: 0,10; 4,17)), **dyskinez** (Dewey 2001: OR=4,31 (95% CI: 0,40; 217,99)), **bólu w klatce piersiowej lub duszniczy bolesnej** (Dewey 2001: OR=1,41 (95% CI: 0,09; 83,25)), **halucynacji/splątania** (Dewey 2001: OR=4,50 (95% CI: 0,21; 95,05)), **obrzęku kończyn** (Dewey 2001: OR=4,50 (95% CI: 0,21; 95,05)) oraz **pogorszenia objawów ChP** (Rascol 2010: OR=0,13 (95% CI: 0,01; 2,14)) wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy APO-PEN a analizowanym komparatorem**.

Niespójne wyniki uzyskano dla **senności/ospałości** – zgodnie z wynikami badania Dewey 2001 szansa wystąpienia ww. zdarzenia niepożądanego nie różni się pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (OR=10,56 (95% CI: 0,75; ∞)), natomiast obliczony w oparciu o wyniki badania Pfeiffer 2007 iloraz szans wynosi **12,60 (95% CI: 1,20; 132,25) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść placebo**.

Podsumowując wyniki oceny skuteczności klinicznej APO-PEN można stwierdzić, że w badaniach wysokiej jakości (RCT; podtyp II A wg AOTM, Jadad 4-5/5) wykazano przewagę strategii terapeutycznej polegającej na dodaniu do standardowego, zoptymalizowanego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach s.c. nad kontynuacją konwencjonalnego leczenia (+ placebo). Korzyść ze stosowania apomorfiny wykazano w zakresie parametrów najistotniejszych z punktu widzenia celów terapii i pacjenta w analizowanym wskazaniu, tj. skrócenia czasu trwania stanu *off*, przejścia do stanu *on* i wydłużenia stanu *on* oraz poprawy funkcji ruchowych w skali UPDRS, cz. III (jakkolwiek odpowiedź wyrażona poprawą w skali UPDRS po pojedynczej iniekcji może nie być długotrwała). Rozmiary wykazanych różnic w zdecydowanej większości przeprowadzonych porównań świadczyły o klinicznej istotności przewagi terapii APO-PEN nad komparatorem. Bardzo ważny jest również fakt, że obiektywnym, mierzalnym wskaźnikom poprawy stanu chorych towarzyszyły szersze korzyści, subiektywnie odczuwane przez pacjentów w życiu codziennym – w ramach oceny jakości życia przeprowadzonej w jednym z badań prawie 80% chorych w związku z możliwością stosowania apomorfiny doznało wzrostu poczucia wolności.

W dwóch badaniach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w innym niż łagodny stopień nasilenia (*Pfeiffer 2007, Rascol 2010*), w jednym badaniu (*Hattori 2014*) – odnotowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, natomiast w pozostałych badaniach podkreślono, iż zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu – poza nielicznymi przypadkami wystąpienia zawrotów głowy (*Østergaard 1995*).

Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 5 badań bez grupy kontrolnej (*Frankel 1990, Steiger 1992, Hughes 1993, Pietz 1998, Trosch 2008*) – 3 badania prospektywne oraz 2 retrospektywne, w których analizowano próbę liczącą przynajmniej 20 pacjentów. Łącznie w badaniach włączonych do analizy brało udział 163 (od 24 do 51/ badanie) chorych z rozpoznaniem zaawansowanej ChP, leczonych APO-PEN z powodu powikłań ruchowych opornych na konwencjonalne leczenie doustne. Leczenie APO-PEN i obserwację pacjentów prowadzono przez 6 – 42 miesięcy. Do analizy włączono wyniki analizujące nasilenie zaburzeń ruchowych (czas trwania stanów *off*, nasilenie dyskinez), stan ogólny pacjentów oraz dawki leków przeciwparkinsonowych.

We wszystkich badaniach oceniających czas trwania *faz off*, długotrwałe leczenie APO-PEN związane było ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* względem wartości wyjściowej (o 2,6-4 godzin/dobę lub o 20,58%). We wszystkich badaniach, w których oceniono istotność statystyczną tej zmiany opisywany efekt był istotny statystycznie. Jednocześnie stosowanie apomorfiny wiązało się ze zwiększeniem liczby stanów *off* na dzień (dane pochodzące z jednego badania). Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był krótki i wynosił od 7,5 do 12 minut, natomiast czas efekt terapeutyczny apomorfiny utrzymywał się przez 40 - 60 minut.

W jednym z badań analizowano wpływ apomorfiny na stan ogólny pacjentów – uzyskane wyniki wskazują, iż stosowanie apomorfiny było związane z poprawą stanu ogólnego pacjentów zarówno w ocenie pacjentów (poprawę i znaczącą poprawę odnotowano u 75% pacjentów), jak i w ocenie badaczy (u 83% pacjentów odnotowano poprawę lub znaczącą poprawę).

Zmianę nasilenia powikłań ruchowych w skali UPDRS-III (ocena sprawności ruchowej) oceniono w jednym badaniu. Odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku o 10,5-15,3 punktu po podaniu APO-PEN w porównaniu do stanu wyjściowego u pacjentów leczonych z użyciem apomorfiny przez okres > 6 miesięcy.

Nasilenie dyskinez oceniano w trzech badaniach – wyniki dwóch badań potwierdziły brak wpływu apomorfiny na nasilenie oraz czas trwania dyskinez; natomiast w jednym badaniu odnotowano po podaniu apomorfiny znaczącą poprawę w redukcji nasilenia fluktuacji motorycznych wraz z towarzyszącym zwiększeniem nasilenia dyskinez.

Również w odniesieniu do dawki stosowanych leków przeciwparkinsonowych analizowane badania nie dostarczają jednoznacznej odpowiedzi – w dwóch badaniach włączenie apomorfiny do leczenia pacjentów skutkowało redukcją stosowanej dawki lewodopy, natomiast w jednym – zwiększeniem dawki oraz liczby dziennych dawek lewodopy.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Do poszerzonej analizy skuteczności praktycznej włączono 8 badań bez grupy kontrolnej, w większości badań obserwacyjnych (*Frankel 1990, Steiger 1992, Hughes 1993, Pietz 1998, Tyne 2004, Trosch 2008, LeWitt 2009, Ondo 2012*) analizujących ≥ 20 pacjentów przez okres ≥ 6 miesięcy. Pięć badań uwzględniono jednocześnie w analizie skuteczności praktycznej. W niektórych badaniach częstość zdarzeń niepożądanych podano łącznie dla populacji pacjentów leczonych apomorfina (powtarzalnych wstrzyknięciach lub w ciągłym wlewie). Łączna populacja pacjentów, dla których podano wyniki dotyczące bezpieczeństwa liczyła 857 (od 22 do 546) chorych. Z uwagi na istotne rozbieżności w metodyce poszczególnych badań, w tym także w raportowaniu zdarzeń niepożądanych nie przeprowadzono ilościowej metaanalizy danych.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że większość raportowanych działań niepożądanych w długim okresie stosowania apomorfiny w powtarzalnych iniekcjach było łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu. Do najczęściej raportowanych należały: nudności i wymioty, nasilenie dyskinez, zawroty głowy, senność, halucynacje, ziewanie, niedociśnienie ortostatyczne, upadki, zaburzenia snu oraz siniaki w miejscu iniekcji. Wśród przyczyn przerwania leczenia APO-PEN, poza zdarzeniami niepożądanymi, wymieniano: brak efektu terapeutycznego, zmianę sposobu leczenia, trudności w obsłudze urządzenia dawkującego apomorfina, niedostateczną skuteczność oraz utratę z okresu *follow-up*.

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 PEN 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)

Przegląd badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (w tym 1 przegląd z metaanalizą) opublikowane w latach 2004 – 2014, w których oceniano m.in. skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, w tym zaawansowaną ChP z fluktuacjami ruchowymi niedostatecznie kontrolowanymi doustną farmakoterapią. Pomimo istotnych różnic pomiędzy przeglądami w zakresie: kryteriów włączenia badań, oraz ilości i poziomu wiarygodności uwzględnionych dowodów naukowych oraz aktualności wyszukiwania wnioski poszczególnych autorów są w dużym stopniu zbieżne.

Dowody naukowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo APO-PEN obejmują zarówno badania RCT, jak i badania o niższym poziomie wiarygodności – badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, prospektywne i retrospektywne, opublikowane oraz dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych i są wystarczające do oceny efektywności stosowania leku u pacjentów z ChP.

Dostępne dowody naukowe jednoznacznie wskazują na skuteczność APO-PEN w kontrolowaniu objawów ChP oraz fluktuacji ruchowych, w szczególności podkreślano wpływ leku na skracanie czasu trwania stanów *off* (o 2,6–4 godziny lub o 46%, zakres 33–58% w skali dnia). APO-PEN znacząco redukuje również nasilenie zaburzeń funkcji motorycznych.

Zastosowanie APO-PEN może być związane z nasileniem odczuwania dyskinez stanu *on* – zgodnie z dostępnymi danymi po zastosowaniu apomorfiny czas w stanie *on* z dyskinezami uległ wydłużeniu o 33%, natomiast nasilenie dyskinez zwiększyło się o 14%. Analiza dostępnych doniesień naukowych wskazuje, iż apomorfina w powtarzalnych iniekcjach podskórnych pozostaje terapią eksperymentalną w leczeniu dyskinez.

Ryzyko związane ze stosowaniem APO-PEN w leczeniu pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do tego leczenia jest akceptowalne (pod warunkiem stosowania domperidonu) i nie wymaga specjalnego monitorowania. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane były łagodne w nasileniu i przemijające. Do najczęściej występujących zaliczono reakcje w miejscu iniekcji, ziewanie, dyskinezy, senność, nudności i wymioty, zawroty głowy oraz ortostatyczne zawroty głowy, wyciek z nosa oraz reakcje neuropsychiatryczne.

10. WNIOSKI

Analizę przeprowadzono w celu odpowiedzi na pytanie: czy zastosowanie apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach (Apo-go PEN) jako terapii dodanej do zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi, w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych pacjentów z chorobą Parkinsona, wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem kontynuacji wyłącznie zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi (bez doraźnego stosowania apomorfiny)?

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 25 lipca 2014 r. odnaleziono 6 badań typu *RCT* spełniających kryteria włączenia do analizy głównej: *van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*. Ponadto analizę poszerzono o dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-PEN 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.

Na podstawie wyników włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych można stwierdzić, iż apomorfina jest skuteczna w wybranej grupie pacjentów, u których choroba Parkinsona związana jest z występowaniem fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

U tych pacjentów stosowanie apomorfiny istotnie skraca czas trwania stanów *off* w w porównaniu do kontynuowania doustnego leczenia przeciwparkinsonowego. Apomorfina częściej niż terapia alternatywna pozwala na przejście chorych do stanu *on* oraz znacząco wydłuża czas trwania stanów *on*. Co ważne, zaletą apomorfiny jest krótki czas latencji - poprawa widoczna jest w krótkim czasie po podaniu leku.

Efekt apomorfiny jest istotny zarówno u pacjentów nie otrzymujących wcześniej apomorfiny (badanie *Dewey 2001*), jak i u pacjentów, którzy przed włączeniem do badania stosowali apomorfine przez okres przynajmniej 3 miesiące (badanie *Pfeiffer 2007*). Analizowane badania wskazują na istotną zdolność apomorfiny do poprawy mobilności u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe.

Odpowiedź na apomorfine – przejście do stanu *on* – przebiega zwykle bez towarzyszących ciężkich dyskinez, wystąpienia niedociśnienia lub psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych. U wielu pacjentów z fluktuacjami motorycznymi, u których modyfikacje stosowanych leków doustnych nie są skuteczne w przerywaniu stanów *off*, którym często towarzyszą objawy pozaruchowe, takie jak ból czy zmiany nastroju, apomorfina może pomóc w znaczący sposób oraz poprawić ich jakość życia przywracając im poczucie funkcjonalnej niezależności.

Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z wynikami analizowanych badań, przerywanie stanów *off* idzie w parze ze zwiększeniem liczby stanów *off* u pacjentów stosujących apomorfina.

Wyniki badań potwierdzają również wyższą skuteczność apomorfiny nad kontynuowaniem doustnego leczenia przeciwparkinsonowego bez apomorfiny w poprawie odczuwanych zaburzeń funkcji motorycznych mierzonych skalą UPDRS, testem WSST czy skalą *hand-tapping*.

Bardzo istotny jest dobór pacjentów, którzy najwięcej zyskają z leczenia z użyciem apomorfiny – tj. osób, które potrafią rozpoznać początek stanu *off* i wykonać samodzielnie wstrzyknięcie leku (lub pozostających pod opieką opiekunów, którzy w odpowiednim czasie będą mogli wykonać wstrzyknięcie leku). Pacjenci mogą zastosować apomorfina natychmiast po rozpoznaniu rozpoczynającego się stanu *off*, zaletą leku jest krótki czas latencji.

Należy mieć na uwadze, iż analizę przeprowadzono w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*), czyli parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie jest pożądane przez docelową grupę chorych. Istotny jest również fakt, iż w większości analizowanych punktów końcowych wyniki badań są jednoznaczne oraz istotne statystycznie i klinicznie.

Badania przedstawione w analizie praktycznej skuteczności pozwalają również wnioskować, iż stosowanie apomorfiny pozwala na uzyskanie poprawy funkcji motorycznych u pacjentów przyjmujących apomorfina przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Długoterminowe leczenie z udziałem apomorfiny w powtarzalnym iniekcjach podskórnych znacząco redukuje zaburzenia funkcji motorycznych (mierzonych skalą UPDRS) podczas epizodów *off* u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Nawet po długim okresie stosowania apomorfina jest lekiem zdolnym do skutecznego łagodzenia objawów choroby Parkinsona oraz poprawy jakości życia pacjentów. Należy podkreślić fakt, iż nie wykazano rozwoju tolerancji na apomorfina jeśli chodzi o osiągnięcie efektu terapeutycznego wraz z długim okresem stosowania leku, a zatem można uznać, iż apomorfina w postaci podskórnych iniekcji wykazuje trwałą skuteczność w leczeniu opornych fluktuacji *on-off*.

Wyniki dotyczące wpływu stosowania apomorfiny na dyskinezy są niespójne – część wyników badań sugeruje, że stosowanie apomorfiny związane jest z nasileniem oraz wydłużeniem czasu trwania dyskinez, część natomiast wskazuje, iż stosowanie APO-PEN nie wpływa znacząco na odczuwane przez pacjentów dyskinezy. U niektórych pacjentów możliwe jest złagodzenie nasilenia dyskinez poprzez redukcję dawki lewodopy oraz wprowadzenie apomorfiny w celu leczenia stanów *off* – jednakże brak jednoznacznych dowodów pozwalających na kontrolowanie dyskinez z użyciem apomorfiny.

Korzystny wpływ apomorfiny na funkcje motoryczne idzie w parze z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Analiza bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT wykazała zbliżony profil bezpieczeństwa apomorfiny do placebo oraz dobrą tolerancję apomorfiny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą: nudności i wymioty, niedociśnienie, sedacja oraz reakcje w miejscu iniekcji. Większość opisywanych zdarzeń niepożądanych jest łagodnych lub umiarkowanych w nasileniu. Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z ChPL APO-go PEN rozpoczęcie leczenia z użyciem apomorfiny należy poprzedzić stosowaniem leku

przeciwwymiotnego, który następnie może być stopniowo wycofywany. Niektóre opracowania zwracają również uwagę na fakt, iż rozpoczynając stosowanie apomorfiny należy zachować ostrożność wśród pacjentów, u których występowały wcześniej problemy natury psychicznej związane ze stosowanym leczeniem przeciwparkinsonowym. Apomorfina ma istotny wpływ na obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego jednakże zmiany te nie nasilają się wraz z czasem trwania leczenia.

Uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa badania bez grupy kontrolnej, w większości obserwacyjne, raport PSUR oraz inne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania apomorfiny potwierdzają, że apomorfina jest lekiem bezpiecznym.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania apomorfiny określone na podstawie badań klinicznych pozwala wnioskować, iż APO-PEN to lek odpowiedni do stosowania w długoterminowym leczeniu epizodów *off* u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona. Odnotowane korzyści, ocenione względem optymalnej terapii doustnej (aktualna praktyka, interwencja refundowana) dotyczyły poprawy kontroli objawów ruchowych.

Warto podkreślić, że dowody naukowe przedstawione w niniejszej analizie stanowią badania o najwyższej dostępnej jakości dowodów naukowych (badania RCT), uzupełnione w dodatkowych analizach skuteczności i bezpieczeństwa badaniami bez grupy kontrolnej, w większości badaniami obserwacyjnymi, przeprowadzonymi 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.

Analiza kliniczna, obejmująca przegląd systematyczny badań pierwotnych, analizę skuteczności praktycznej, dodatkową analizę bezpieczeństwa oraz przegląd opublikowanych systematycznych badań wtórnych, wykazała, że leczenie apomorfina w powtarzalnych iniekcjach podskórnych, w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem kontynuacji zoptymalizowanego leczenia doustnego lekami przeciwparkinsonowymi (bez apomorfiny) pozwalając na skuteczniejszą kontrolę objawów oraz uzyskanie wyższej jakości życia pacjentów, przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów – (choroba rzadka, wskazanie sieroce - zgodnie z kryteriami Komisji Europejskiej o rozpowszechnieniu ≤ 5 na 10 tys) [4].

11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego dokumentu należy uwzględnić cechy samej analizy oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli wyników badań udostępnianych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy edytorskich ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu danych. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Bezpośrednie dowody z randomizowanych badań klinicznych są najlepszym źródłem wiedzy dotyczącej efektywności porównywanych technologii medycznych.

Do analizy włączono randomizowane badania kliniczne, a zatem badania dostarczające najwyższej jakości danych w zakresie efektywności terapii. Należy mieć na uwadze, iż włączone do analizy głównej badania znacząco różniły się zarówno zastosowaną metodyką, ocenianymi parametrami i sposobem przedstawienia wyników, długością okresu obserwacji, jak i liczbą analizowanych pacjentów.

Celem badania *Rascol 2010* było porównanie trzech interwencji, natomiast w badaniu *Pfeiffer 2007* podawano apomorfina w różnych dawkach (apomorfina w optymalnej dawce ustalonej indywidualnie dla pacjenta vs optymalna dawka zwiększona o 2 mg). Badanie *van Laar 1993* to badanie typu *n-of-1 trial*, w którym randomizacja dotyczyła kolejno podawanej interwencji nie zaś pacjentów. Istotnym ograniczeniem badania *Rascol 2010* jest wyłączenie pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na zastosowaną w fazie dopasowywania dawki apomorfina – w efekcie wyniki przedstawione w tym badaniu mogą być przeszacowane na korzyść apomorfiny. W badaniu *Hattori 2014* pacjenci byli leczeni apomorfina przez 12 tygodni, ale porównawcza faza *cross-over* obejmowała tylko 2 podania leku/placebo.

Jako ograniczenie dostępnych danych można również wskazać mało szczegółowy opis postępowania konwencjonalnego. Informacje dotyczące stosowanej OTD we wszystkich badaniach opisane są mało precyzyjnie – leczenie doustne stanowiła lewodopa wraz z: inhibitorem dekarboksylazy (badania *van Laar 1993*, *Østergaard 1995*), agonistą dopaminy (badanie *Dewey 2001*), inhibitorem dekarboksylazy - karbidopą i agonistą dopaminy (badanie *Pfeiffer 2007*) lub agonistą dopaminy, inhibitorem COMT lub MAO-B (badanie *Rascol 2010*, *Hattori 2014*). W większości publikacji nie przedstawiono odsetków pacjentów, u których stosowano poszczególne leki; nie podawano również średnich dawek poszczególnych leków. 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. W Polsce, podobnie jak na świecie (o czym świadczy przegląd wytycznych klinicznych przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego) OTD prowadzona jest na bazie refundowanych preparatów lewodopy, do których dodawane mogą być inne leki, w tym nieergolinowi lub ergolinowi agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B, amantadyna lub leki cholinolityczne. Terapia OTD w badaniach włączonych do analizy prowadzona była analogicznie

– na bazie lewodopy, z możliwością stosowania innych leków jako adjuwantów. Ponadto OTD stosowana w badaniach stanowiła kontynuację wcześniejszej terapii konwencjonalnej, stosowanej u chorych w rzeczywistej praktyce klinicznej, która – o czym można wnioskować z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych, nie powinna w istotny sposób odbiegać od leczenia konwencjonalnego stosowanego w Polsce (badania prowadzono w ośrodkach europejskich i w USA). Wyjątkiem jest japońskie badanie *Hattori 2014*, w którym u większości pacjentów OTD obejmowała m.in. podawanie inhibitorów COMT, które w Polsce nie są refundowane, w związku z czym nie są tak szeroko stosowane. Niemniej również w tym badaniu podstawą OTD było podawanie preparatów lewodopy oraz agonistów dopaminy.

W pierwszej fazie badania *Dewey 2001* oraz w badaniu *Rascol 2010* pacjenci byli analizowani w tzw. praktycznie zdefiniowanym stanie *off* osiągniętym przez odstawienie przyjmowanych leków przeciwparkinsonowych w okresie nocy poprzedzającej podanie badanego leku.

Większość badań RCT charakteryzowała się bardzo krótkim okresem obserwacji – w badaniu *Pfeiffer 2007* obejmował on podanie jednej dawki leki i jednej dawki komparatora, w badaniu *Rascol 2010* na każdy analizowany lek przypadał okres obserwacji wynoszący jeden dzień, w badaniu *Hattori 2014* faza porównawcza *cross-over* obejmowała leczenie stanów *off* w trakcie 2 wizyt natomiast w badaniu *van Laar 1993* czas trwania badania uzależniony był od wystąpienia 10 kolejnych stanów *off*. Okres obserwacji pozostałych badań był dłuższy i wynosił odpowiednio 4 (*Dewey 2001*) i 8 tygodni (*Østergaard 1995*).

Kolejnym ograniczeniem dostępnych danych są niewielkie liczebności badanych prób (5 – 32 pacjentów). Należy mieć na uwadze, iż analizowane wskazanie jest wskazaniem rzadkim (wskazanie „sieroce”), a zatem liczebność docelowej populacji pacjentów jest bardzo niska.

W przypadku wszystkich punktów końcowych w ocenie skuteczności oraz większości punktów końcowych w ocenie bezpieczeństwa nie było możliwe również zwiększenie mocy statystycznej poprzez uśrednienie wyników badań w metaanalizach, przede wszystkim ze względu na odmienne okresy obserwacji, metody pomiaru (zastosowanie innych skal) oraz niepełne raportowanie wyników. Należy również mieć na uwadze, iż apomorfina stosowana będzie w leczeniu „choroby rzadkiej”, a zatem mała wielkość próby w badaniach RCT jest podyktowana niewielką docelową populacją pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o badania RCT sprowadza się w dużej mierze do wyników uzyskanych w trzech badaniach – *Dewey 2001* o okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie oraz dwóch badaniach o 1-dniowym okresie obserwacji – *Pfeiffer 2007* i *Rascol 2010*.

Ze względu na krótkie okresy obserwacji oraz niewielką liczbę pacjentów analizowanych w badaniach RCT zdecydowano o uzupełnieniu niniejszego opracowania badaniami bez grupy kontrolnej, m.in. obserwacyjnymi o okresie obserwacji wynoszącym ≥ 6 miesięcy i wielkości próby ≥ 20 pacjentów. Są to badania charakteryzujące się niższą wiarygodnością wewnętrzną, jednakże wyższą wiarygodnością zewnętrzną i w większym niż badania RCT zakresie odpowiadają warunkom praktyki klinicznej. Wyniki badań dotyczące zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa przedstawiono w niniejszym opracowaniu w rozdziałach: Analiza skuteczności praktycznej oraz Dodatkowa analiza bezpieczeństwa.

12. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych (APO-PEN) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie apomorfiną w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych, w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z zaawansowaną chorobą Parkinsona, pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów niż aktualna praktyka, polegająca na wyłącznej kontynuacji leczenia obecnie refundowanymi lekami doustnymi (bez doraźnego stosowania apomorfiny), przy znanym, akceptowalnym stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka.

Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [43].

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1,2].

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. Po rozpoczęciu refundacji leczenia apomorfiną terapia APO-PEN zastąpi (częściowo, u chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji) wyłączne leczenie doustne (będzie ono kontynuowane, z możliwością modyfikacji dawkowania).

Wybór OTD (+/- placebo) jako komparatora spełnia zarówno wymogi prawne porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurą finansowaną w docelowej populacji pacjentów ze środków publicznych (OTD prowadzona jest 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

badania naukowe 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, m.in. badania bez grupy kontrolnej, w tym badania obserwacyjne przedstawione w analizie skuteczności praktycznej oraz dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Wyszukiwanie

Systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono w elektronicznych bazach danych zalecanych przez AOTM. Na etapie projektowania strategii i wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, typu badania (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) ani ograniczeń językowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Wyszukiwanie zawężono do publikacji odnoszących się do ludzi. Jedynie na etapie projektowania strategii wyszukiwania w bazie Embase zastosowano ograniczenie dotyczące typu badania (wyłączono listy, komentarze edytorskie) z uwagi na znaczną liczbę odnalezionych rekordów.

Zastosowana strategia wyszukiwania umożliwiła identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeszukiwano również listy referencyjne włączonych publikacji. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov. Zidentyfikowanie 4 zakończonych badań typu RCT, które nie są opublikowane może świadczyć o tzw. *publication bias* polegającym na wybiórczości publikowania wyników badań naukowych czyli większym prawdopodobieństwie opublikowania badań, w których uzyskano wyniki istotne statystycznie w porównaniu do badań przedstawiających wyniki nieistotne.

Listy abstraktów uzyskane w wyniku zastosowania strategii wyszukiwania o wysokiej czułości były przeszukiwane niezależnie przez 2 analityków.

Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie badania włączone do analizy głównej (*van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014*) to poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją (podtyp II A), która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny.

Zgodnie z oceną przeprowadzoną w skali Jadad włączone badania charakteryzują się wysoką (*Østergaard 1995, Dewey 2001, Hattori 2014*) i bardzo wysoką (*van Laar 1993, Pfeiffer 2007, Rascol 2010*) wiarygodnością wewnętrzną. W trzech publikacjach nie przedstawiono szczegółów zastosowanej metody randomizacji (*Østergaard 1995, Dewey 2001, Hattori 2014*), natomiast w pozostałych zastosowano randomizację zgodną z tabelą randomizacyjną (*van Laar 1993*), z użyciem liczb losowych (*Pfeiffer 2007*) lub blokową, ze stratyfikacją na ośrodek (*Rascol 2010*).

Badanie *van Laar 1993* przeprowadzono w jednym ośrodku, natomiast pozostałe badania to wieloośrodkowe próby kliniczne.

Włączone badania różnią się zastosowaną metodologią - badanie *van Laar 1993* to badanie typu *n-of-1-trial* w którym każdy z analizowanych pacjentów był jednocześnie kontrolą dla samego siebie a proces randomizacji dotyczył nie pacjentów, a poszczególnych interwencji. Trzy badania *Østergaard 1995*, *Rascol 2010* i *Hattori 2014* obejmowały fazy *cross-over*, natomiast w pozostałych dwóch badaniach (*Dewey 2001*, *Pfeiffer 2007*) pacjenci przydzieleni do danej grupy terapeutycznej przyjmowali analizowane interwencje do zakończenia badania (lub utraty z badania). Analiza ITT została zachowana w badaniach *van Laar 1993*, *Pfeiffer 2007* i *Hattori 2014*.

Niska liczebność prób – w większości badań włączonych do analizy liczebność próby wynosiła ok. 30 chorych – związana jest z faktem, iż analizowane wskazanie należy do rzadkich (potwierdzone statusem leków sierocych przyznanym preparatom apomorfiny przez EMA i FDA).

Weryfikacja precyzji oszacowań efektu APO-PEN była możliwa dzięki uwzględnieniu dodatkowych badań (nie spełniających niektórych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego) w ramach poszerzonej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa oraz dzięki przeprowadzonemu przeglądowi badań wtórnych.

Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację ogólną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Jest to populacja zgodna z populacją zawartą w ChPL preparatu APO-go PEN. Zatem populacja pacjentów analizowana w badaniach klinicznych odpowiada populacji docelowej, czyli chorych, którzy w praktyce klinicznej będą otrzymywać apomorfine.

Przyjęty w badaniach włączonych do analizy sposób dawkowania apomorfiny również jest zgodny z ChPL APO-go PEN. Badania nieuwzględniające etapu indywidualnego dopasowywania dawki dla każdego pacjenta zostały wyłączone z analizy.

Analizowane punkty końcowe – skrócenie czasu trwania stanów *off*, zmiany w zakresie sprawności ruchowej, powikłań ruchowych i jakości życia oceniane z uwzględnieniem skal walidowanych i rekomendowanych do stosowania u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona - wydają się być słuszne i wystarczające do przedstawienia skuteczności klinicznej ocenianej interwencji.

Ze względu na niewielką liczebność prób w badaniach uwzględnionych w analizie głównej, celem uzupełnienia zdecydowano o przedstawieniu w analizie skuteczności praktycznej oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa badań bez grupy kontrolnej, w większości obserwacyjnych o większej liczebności próby (≥ 20 pacjentów) oraz dłuższym okresie obserwacji (≥ 6 miesięcy) niż włączone do

analizy głównej badania RCT. Ponadto, populacja analizowana w badaniach obserwacyjnych odzwierciedla w dużym stopniu rzeczywistą populację 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.

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty można stwierdzić, że wyniki przedstawione w niniejszym raporcie mają duże odniesienie do populacji ogólnej.

Porównanie z wynikami opublikowanych prac innych autorów

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery przeglądy systematyczne opublikowane w okresie 2004 - 2014 przedstawiające zestawienie badań dla apomorfiny w postaci powtarzalnych wstrzyknięć podskórnych w leczeniu fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona: *Movement Disorder Society (MDS) 2013*, *National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC) 2006*, *Chen 2005* oraz *Deleu 2004*.

Jedynie przegląd systematyczny *Chen 2005* odpowiada zakresowi niniejszej analizy w zakresie populacji (pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona u których występują fluktuacje ruchowe) oraz interwencji (apomorfina w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych). W trzech pozostałych przeglądach (*MDS 2013*, *NCCC 2006*, *Deleu 2004*) poza apomorfiną w powtarzalnych wstrzyknięciach analizowano również skuteczność i bezpieczeństwo apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym u pacjentów z chorobą Parkinsona, a zatem ich zakres był szerszy niż niniejszej analizy. Należy mieć na uwadze, iż wszystkie badania uwzględnione w opublikowanych przeglądach zostały odnalezione w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas przygotowania niniejszego przeglądu, a ich nieuwzględnienie w analizie wynika z różnic w zastosowanych kryteriach włączenia.

Pomimo znaczących różnic pomiędzy przeglądami w zakresie szczegółowych kryteriów włączenia badań wnioski poszczególnych autorów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa APO-PEN są w dużym stopniu zbieżne i zgodne z wnioskami wynikającymi z niniejszego przeglądu.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. 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	apokinin	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	apokinin	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

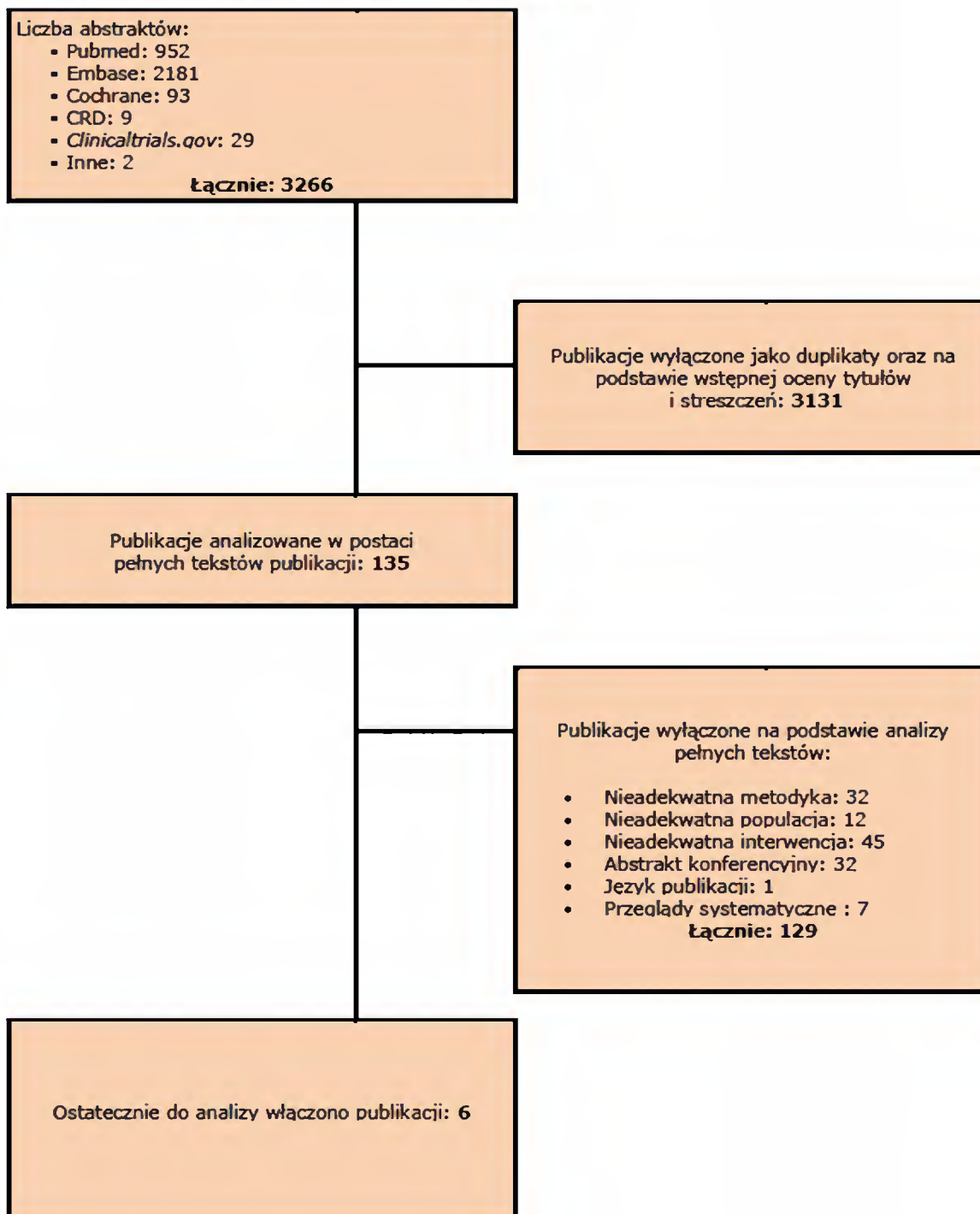
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)

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

13.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



13.3. Klasyfikacja doniesień naukowych

Tabela 54.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTM [1]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

Tabela 55.

Klasyfikacja badań klinicznych włączonych do analizy głównej oraz analizy skuteczności praktycznej i dodatkowej oceny bezpieczeństwa zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTM [1]

Badanie	Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
van Laar 1993	Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
Østergaard 1995			
Dewey 2001			
Pfeiffer 2007			
Rascol 2010			
Hattori 2014			
Frankel 1990	Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
Steiger 1992			
Hughes 1993			
Pietz 1998			
Tyne 2004			
Trosch 2008			
LeWitt 2009			
Ondo 2012			

13.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 56.

Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

Tabela 57.
Opis arkusza skali Jadad – ocena badania van Laar 1993

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
MAX	5

Tabela 58.
Opis arkusza skali Jadad – ocena badania Østergaard 1995

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
MAX	4

Tabela 59.
Opis arkusza skali Jadad – ocena badania Dewey 2001

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
MAX	4

Tabela 60.
Opis arkusza skali Jadad – ocena badania Pfeifer 2007

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
MAX	5

Tabela 61.
Opis arkusza skali Jadad – ocena badania Rascol 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
MAX	5

Tabela 62.
Opis arkusza skali Jadad – ocena badania Hattori 2014

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
MAX	4

13.5. Formularze ekstrakcji danych

13.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....			
Populacja		Interwencja	
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa kontrolna

13.5.2. 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:

13.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

13.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

APO-go PEN (apomorfina) w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnym w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przedwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona – analiza kliniczna

13.5.6. 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 (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

14. PIŚMIENICTWO

14.1. Metodyka

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. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego APO-go PEN (apomorfina, roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. Kraków 2014.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca). <http://www.cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/884> [Dostęp w dniu 07.07.2014]
9. Bucher HC i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50 (6).

14.2. Badania włączone do przeglądu badań wtórnych

10. 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]
11. 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]

12. 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]
13. 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]
14. 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]
15. Chen JJ; Oberg C; A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clin Ther* 2005; 27 (11): 1710-1724.
16. Deleu D; Hanssens Y; Northway MG; Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004;21:687-709.

14.3. Badania włączone do analizy głównej

17. Dewey R, Hutton T, LeWitt P, Factor S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneous injected apomorphine for Parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001 58:1385-1392.
18. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull Jr K, Bottini PB, Sherry JH, The APO302 Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13:93-100.
19. Østergaard L; Werdelin L; Odin P; Lindvall O; Dupont E; Christensen PB; Boisen E; Jensen NB; Ingwersen SH; Schmiegelow M; Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Jun;58(6): 681-7
20. van Laar T, Jansen ENH, Essink AWG, Neef C, Oosterloo S, Roos RAC. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in „off“-period in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1993; 95; 231-235.
21. Rascol O; Azulay JP; Blin O; Bonnet AM; Brefel-Courbon C; Cesaro P; Damier P; Debilly B; Durif F; Galitzky M; Grouin JM; Pennaforte S; Villafane G; Yaici S; Agid Y; Orodispersible sublingual piribedil to abort OFF episodes: a single dose placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Mov Disord* 2010; 25(3): 368-376.
22. Hattori N, Nomoto M; 6500-004 Study Group. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Aug;20(8):819-23. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.008. Epub 2014 Apr 18.

14.4. Analiza skuteczności praktycznej

23. Frankel JP; Lees AJ; Kempster PA; Stern GM; Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Feb;53:96-101
24. 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;8:165-170.
25. 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:709-716.
26. Steiger MJ; Quinn NP; Marsden CD; The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease *J Neurol* 1992 Aug:389-393
27. Trosch RM; Silver D; Bottini PB; Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. *CNS Drugs* 2008;22(6): 519-527. - faza extension do Pahwa 2007

14.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

28. LeWitt PA; Ondo WG; Van LB; Bottini PB; Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating 'off' episodes in advanced Parkinson disease *Clin Neuropharmacol* 2009 Mar-Apr;32:89-93
29. Ondo WG; Hunter C; Ferrara JM; Mostile G; Apomorphine injections: predictors of initial common adverse events and long term tolerability. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 Jun:619-622.
30. 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:1370-1374.
31. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem Prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
32. 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.
33. Charakterystyka produktu leczniczego Apo-go PEN, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 20.09.2013 r. [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę]
34. Periodic Safety Update Report [redacted] [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę]
35. 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]

36. 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/safetv/medwatch/safetyinformation/ucm230231.htm> [Dostęp w dniu 15.11.2013]
37. 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]
38. 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]
39. 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]
40. 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]
41. 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]
42. 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]

14.6. Dyskusja

43. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem Prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.

14.7. Badania wyłączone z analizy głównej

14.7.1. Nieadekwatna populacja

44. Bares M, Brázdil M, Kanovský P, Jurák P, Daniel P, Kukleta M, Rektor I. The effect of apomorphine administration on smooth pursuit ocular movements in early Parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003 Jan;9(3):139-44.
45. Christmas TJ; Kempster PA; Chapple CR; Frankel JP; Lees AJ; Stern GM; Milroy EJ; Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction *Lancet* 1988 Dec 24-31;2:1451-1453.
46. Cotzias,G.C.; Papavasiliou,P.S.; Fehling,C.; Kaufman,B.; Mena,I Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine *N Engl J Med* 1970;282(1): 31-33.
47. Dellapina E; Gerdelat-Mas A; Ory-Magne F; Pourcel L; Galitzky M; Calvas F; Simonetta-Moreau M;Thalamos C; Payoux P; Brefel-Courbon C. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study *Mov Disord* 2011;26 (1): 153-157.
48. DUBY SE; Cotzias GC; Papavasiliou PS; Lawrence WH. Injected apomorphine and orally administered levodopa in Parkinsonism. *Arch Neurol*1972; 27:474-480.
49. Hughes AJ; Lees AJ; Stern GM; Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor *Clin Neuropharmacol*1990;13(4):312-317.
50. Hughes AJ; Lees AJ; Stern GM; The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1991;54: 358-360.
51. Muller T; Benz S; Bornke C; Muhlack S; Voitalla D; Przuntek H; Worsened motor test performance following acute apomorphine injection in previously untreated patients with Parkinson's disease *J Neural Transm Suppl* 2004; 68:79-87.
52. Rodriguez M; Lera G; Vaamonde J; Luquin MR; Obeso JA; Motor response to apomorphine and levodopa in asymmetric Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1994; 57:562-566.
53. Sabatini U; Rascol O; Celsis P; Houin G; Rascol A; Marc-Vergnes JP;Montastruc JL; Subcutaneous apomorphine increases regional cerebral blood flow in parkinsonian patients via peripheral mechanisms *Br J Clin Pharmacol*1991; 32:229-234.
54. Sohn YH; Metman LV; Bravi D; Linfante I; Aotsuka A; Mouradian MM; Chase TN; Levodopa peak response time reflects severity of dopamine neuron loss in Parkinson's disease *Neurology* 1994; 44:755-757.
55. Tison F; Fouillet N; Henry P; Apomorphine increases blood glucose concentrations in Parkinson's disease *Clin Neuropharmacol*1994; 17(1):92-95.

14.7.2. Metodyka - brak randomizacji/brak adekwatnej grupy kontrolnej/wielkość próby <20 pts

56. Bassi S, Albizzati MG, Frattola L, Passerini D, Trabucchi M. Dopamine receptors and sleep induction in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979 May;42(5):458-60.
57. Borroni G, Torti S, D'Ospina RM, Pezzini C. Drug-induced panniculitides. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(2):263-70.
58. Cheron G; Piette T; Thiriaux A; Jacquy J; Godaux E; Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on the frontal N30 wave *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*1994 Nov;92:491-501.

59. Deffond D; Durif F; Tournilhac M; Apomorphine in treatment of Parkinson's disease: comparison between subcutaneous and sublingual routes *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1993;56:101-103.
60. Durif F; Deffond D; Dordain G; Tournilhac M; Apomorphine and diphasic dyskinesia *Clin Neuropharmacol*1994;17(1):99-102.
61. Esteban Munoz J; Marti MJ; Marin C; Tolosa E; Long-term treatment with intermittent intranasal or subcutaneous apomorphine in patients with levodopa-related motor fluctuations. *Clinical Neuropharmacology* 1997;20(3): 245-252
62. Gancher,S.T.; Nutt,J.G. Diurnal responsiveness to apomorphine. *Neurology*. 1987;37:1250-1253.
63. Gervason CL;Pollak PR;Limousin P;Perret JE; Reproducibility of motor effects induced by successive subcutaneous apomorphine injections in Parkinson's disease *Clin Neuropharmacol*1993;16(2):113-119.
64. Grandas F;Gancher S;Lera G;Rodriguez M;Woodward WR;Nutt J;Obeso JA; Time interval between repeated injections conditions the duration of motor improvement to apomorphine in Parkinson's disease *Neurology*1992;42: 1287-1290.
65. Grandas F1, 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;15(1):13-8.
66. Hughes AJ;Bishop S;Stern GM;Lees AJ;The motor response to repeated apomorphine administration in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:209-213. [publikacja niedostępna w wersji pełnotekstowej]
67. Hunter PC;Cramer J;Austin S;Woodward MC;Hughes AJ; Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1997;63:579-583.
68. Kempster PA;Frankel JP;Stern GM;Lees AJ; Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1990;53:1004-1007.
69. Kempster PA;Ianssek R;Larmour I; Intermittent subcutaneous apomorphine injection treatment for parkinsonian motor oscillations *Aust N Z J Med*1991;21:314-318
70. Lozano AM;Lang AE;Levy R;Hutchison W;Dostrovsky J; Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine *Ann Neurol* 2000;47(Suppl 1): S141-S146.
71. Panegyres PK;Graham SJ;Williams BK;Higgins BM;Morris JG; Sublingual apomorphine solution in Parkinson's disease *Med J Aust*1991 Sep 16:371-374.
72. Petit H;Vermersch P;Caparros-Lefebvre D; [Subcutaneous apomorphine in major motor oscillations of parkinsonian patients] *Presse Medicale*1992 Feb 1: 172.
73. Pirtosek Z;Merello M;Carlsson A;Stern G; Preclamol and parkinsonian fluctuations *Clin Neuropharmacol*1993;16(6):550-554.
74. Poewe W;Kleedorfer B;Gerstenbrand F;Oertel W; Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease *Lancet*1988;Apr 23:943.
75. Poewe W;Kleedorfer B;Gerstenbrand F;Oertel WH; Treatment of Parkinson patients with motor fluctuations by intermittent subcutaneous apomorphine administration *2033 Aktuelle Neurologie* 1989;16:73-77.
76. Poewe W;Kleedorfer B;Wagner M;Benke T;Gasser T;Oertel W; Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease *Lancet*1989;May 13:1084-1085.
77. Poewe W, Kleedorfer B, Gerstenbrand F et al. Die Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-dopa-wirkungsfluktuation mittels subkutanen Apomorphingaben. *Acta Neurol* 1989;16:73-77. [publikacja niedostępna w wersji pełnotekstowej]

78. Pollak P; Champay AS; Gaio JM; Hommel M; Benabid AL; Perret J; [Subcutaneous administration of apomorphine in motor fluctuations in Parkinson's disease] *Rev Neurol (Paris)* 1990; 116-122.
79. Pollak P; Champay AS; Hommel M; Perret JE; Benabid AL; Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 Apr; 544.
80. Pollak P; Gaio JM; Hommel M; Pellat J; Perret J; Chateau R; [Modification of extrapyramidal signs by apomorphine associated with various dopaminergic antagonists] *Rev Neurol (Paris)* 1992; 409-413.
81. Rascol OJ; Sabatini U; Chollet F; Montastruc JL; Marc-Vergnes JP; Rascol A; Impaired activity of the supplementary motor area in akinetic patients with Parkinson's disease. Improvement by the dopamine agonist apomorphine *Adv Neurol* 1993;60:419-421.
82. Sharma JC; Macnamara L; Hasoon M; Vassallo M; Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients *Int J Clin Pract* 2004 Nov; 1028-1032.
83. Stibe CM; Lees AJ; Kempster PA; Stern GM; Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations *Lancet* 1988 Feb; 403-406.
84. 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; 369-372.
85. 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.
86. Zaleska B; Domzal T; [Apomorphine in treatment of Parkinson's disease with fluctuations] *Neurol Neurochir Pol* 1999;33:1297-1303.
87. 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;19(9):1006-1011.

14.7.3. Nieadekwatna interwencja

88. Albani C; Zangger I; Fischer G; [Subcutaneous apomorphine infusion in the treatment of Parkinson disease] *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81:1011-1015.
89. Alegret M; Valdeoriola 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;19(12):1463-1469.
90. Antonini A; Isaias IU; Rodolfo 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;258:579-585.
91. Castaigne P; Laplane D; Dordain G; Clinical experimentation with apomorphine in Parkinson's disease *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1971;2(2):154-158.
92. Chaudhuri KR; Critchley P; Abbott RJ; Pye IF; Millac PA; Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease *Lancet* 1988; Nov 26:1260.
93. 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; 64: 573-576.
94. 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 5:954-956.

95. 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 *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006;77:450-453.
96. 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;24:174-175.
97. Drapier S; Gillioz AS; Leray E; Peron J; Rouaud T; Marchand A; Verin M; Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:40-44.
98. 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;19:76-83.
99. 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;3(2):103-107.
100. Ganesalingam J; Bain P; Apomorphine-induced necrotic ulcers *Mov Disord* 2011;26(2):2182.
101. Garcia Ruiz PJ; Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease *Mov Disord* 2006;21(5):727-728.
102. Garcia Ruiz PJ; Sesar IA; Ares PB; Castro GA; Alonso FF; Alvarez LM; Arbelo GJ; Baiges OJ; Burguera Hernandez JA; Calopa GM; Campos BD; Castano GB; Carballo CM; Chacon PJ; Espino IA; Gorospe OA; Gimenez-Roldan S; Granes IP; Hernandez VJ; Ibanez AR; Jimenez Jimenez FJ; Krupinski J; Kulisevsky BJ; Legarda R; Lezcano GE; Martinez-Castrillo JC; Mateo GD; Miquel RF; Mir P; Munoz FE; Obeso Inc; Olivares RJ; Olive PJ; Otermin VP; Pascual SB; Perez de CR; Perez Lopez-Fraile I; Planas CA; Puente P; Rodriguez Oroz MC; Sevillano GD; Solis PP; Suarez MJ; Vaamonde GJ; Valero MC; Valldeoriola SF; Velazquez Perez JM; Yanez BR; Zamarbide C; Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study *Mov Disord* 2008;23(8):1130-1136.
103. Garcia-Gavin J; Gonzalez-Vilas D; Fernandez-Redondo V; Campano L; Toribio J; Allergic contact dermatitis caused by apomorphine hydrochloride in a carer *Contact Dermatitis* 2010;63:112-115.
104. 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;65(2):193-198.
105. Hardie, R.J.; Lees, A.J.; Stern, G.M. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study *Brain* 1984 Jun;107: 487-506.
106. Jenkins IH; Fernandez W; Playford ED; Lees AJ; Frackowiak RS; Passingham RE; Brooks DJ; Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine *Ann Neurol* 1992;32:749-757.
107. Kanovsky P; Kubova D; Bares M; Hortova H; Streitova 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;17(1):188-191.
108. 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 *Mov Disord* 2005;20(2):151-157.

109. Kompoliti K;Wang QE;Goetz CG;Leurgans S;Raman R; Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on speech in Parkinson's disease *Neurology*2000;54:458-462.
110. 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;64:221-225.
111. Llau ME;Durrieu G;Tran MA;Senard JM;Rascol O;Montastruc JL; A study of dopaminergic sensitivity in Parkinson's disease: comparison in 'de novo' and levodopa-treated patients *Clin Neuropharmacol* 1996;19(5):420-427.
112. 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;17(6):1235-1241.
113. Merello M;Leiguarda R; Adynamic bowel syndrome in Parkinson's disease with dramatic response to apomorphine *Clinical Neuropharmacology* 1994;17(6):574-577.
114. Merello M;Pikielny R;Cammarota A;Leiguarda R; Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study *Clin Neuropharmacol*1997;20(2):165-167.
115. Muhiddin KA;Roche MT;Pearce VR; Subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: does it have a role? *Postgrad Med J* 1994; 70:344-346.
116. Nutt JG;Carter JH; Apomorphine can sustain the long-duration response to L-DOPA in fluctuating PD *Neurology* 2000;54:247-250.
117. 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;119(5):345-348.
118. Obeso JA;Grandas F;Vaamonde J;Rosario LM;Martinez-Lage JM; Apomorphine infusion for motor fluctuations in Parkinson's disease *Lancet* 1987;Jun 13:1376-1377.
119. Pahwa R;Koller WC;Trosch RM;Sherry JH; Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose *J Neurol Sci*2007 Jul 15: 137-143.
120. Pierantozzi M;Palmieri MG;Mazzone P;Marciani MG;Rossini PM;Stefani A;Giacomini P;Peppe A;Stanzione P; Deep brain stimulation of both subthalamic nucleus and internal globus pallidus restores intracortical inhibition in Parkinson's disease paralleling apomorphine effects: a paired magnetic stimulation study *Clin Neurophysiol* 2002;113:108-113.
121. 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. *Adv Neurol* 1993;60:656-659.
122. Pollak P;Benabid AL;Limousin P;Gervason CL;Jeanneau-Nicolle E; External and implanted pumps for apomorphine infusion in parkinsonism *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993[Suppl];58:48-52.
123. Pot C;Oppliger R;Castillo V;Coeytaux A;Hauser C;Burkhard PR; Apomorphine-induced eosinophilic panniculitis and hypereosinophilia in Parkinson disease *Neurology* 2005;64:392-393.
124. Ray-Chaudhuri K;Abbott RJ;Millac PA; Subcutaneous apomorphine for parkinsonian patients with psychiatric side effects on oral treatment *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(4):372-373.
125. Ruggieri S;Stocchi F;Carta A;Agnoli A; Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease *Lancet* 1989 Mar 11:566.

126. Stibe C;Lees A;Stern G; Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations *Lancet* 1987 Apr 11: 871.
127. Stocchi F;Bramante L;Monge A;Viselli F;Baronti F;Stefano E;Ruggieri S; Apomorphine and lisuride infusion. A comparative chronic study *Adv Neurol* 1993;60:653-655.
128. 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 *Mov Disord* 2009;24(5):762-765.
129. van Laar T;Jansen ENH;Essink AWG;Neef C; Intranasal apomorphine in Parkinsonian on-off fluctuations 1938 *Archives of Neurology* 1992: 482-484.
130. 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 *Movement Disorders* 1996;11(6):633-638.
131. Vermersch P;Mounier-Vehier F;Caron J;Salomez JL;Petit H; Severe oedema after subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease *Lancet* 1989 Sep 30:802.
132. 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;80:545-548.

14.7.4. Typ publikacji – abstrakt konferencyjny/list

133. Ardolino G;D'Adda E;Nobile-Orazio E;Recurrent atrial fibrillation after subcutaneous apomorphine Parkinsonism *Relat Disord* 2008;14:173-174.
134. 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.
135. Braham J, Sarova-Pinhas I, Goldhammer Y Apomorphine in Parkinsonian Tremor *British Medical Journal* 1970; 26 Sept: 768.
136. 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.
137. 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).
138. Foncubierta Fernandez A;Gutierrez Fernandez D;Espinosa Rosso R;Anguita Carazo J;Fernandez Melendez S;Leon Jimenez A; Development of a desensitisation protocol for a patient with Parkinson's disease and with type 1 hypersensitivity to apomorphine 300 *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 66: 605-606.
139. Foncubierta Fernandez A;Gutierrez Fernandez D;Espinosa Rosso R;Anguita Carazo J;Fernandez Melendez S;Miranda Paez A; Desensitization protocol in a patient with immediate hypersensitivity to apomorphine 194 *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129: AB185.
140. 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* 2014;29:S243.

141. Horne 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.
142. Isaacson SH, Hubble J, Gulló K. Apokyn for morning akinesia trial (AM IMPAKT). *Journal of Parkinson's Disease* 2013;3:162.
143. Isaacson S, Ondo W, Pagan F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease patients with morning akinesia. *Mov Disord* 2014;29:S245
144. 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
145. 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)
146. Magennis B;Cashell A;O'Brien D;Lynch T; An audit of apomorphine in the management of complex idiopathic Parkinson's disease in Ireland149 *Movement Disorders* 2012: S44.
147. Martinez-Martin P;Todorova A;Odin P;Henriksen T;Naidu Y;Tluk S;Reddy P;Martin A;Katzenschlager R;Antonini A;Chaudhuri KR; Motor and non motor efficacy of Subcutaneous Apomorphine infusion in advanced PD compared to Parkinson's patients on conventional therapy. A nullreal lifenull study447 *Movement Disorders* 2010:S421.
148. Kavaldjieva G, Fietzek UM, Ceballos-Baumann AO. Long-term efficacy and patient satisfaction of continuous subcutaneous apomorphine infusion. *Mov Disord* 2014;29:S308
149. 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
150. 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
151. 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
152. Oztekin MF, Oztekin N. Testing apomorphine during dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:S132-S133
153. 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
154. Rambour M;Moreau C;Devos D;Kreisler A;Mutez E;Simonin C;Annic A;Destee A;Defebvre L; Continuous subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease: Retrospective analysis of a series of 81 patients36 *Movement Disorders* 2013: S101.
155. Reddy P;Chaudhuri KR;Samuel M;Martin A;Hulse N;Ashkan K;Brown RG;Forgacs I;Chung-Faye G;Martinez-Martin P Correlation of quality of life scales to patient reported expectations in Parkinson's disease327 *Movement Disorders* 2011: S354.
156. Reddy P;Martinez-Martin P;Antonini A;Calandrella D;Pilleri M;Odin P;Martin A;Henriksen T;Rizos A;Katzenschlager R;Bryndum N;Glad A;Timmermann L;Salimi Dafsari H;Ebersbach G;Kramberger MG;Trost M;Pirtosek Z;Wenzel K;Tomantschger V;Storch A;Reichmann H;Ceballos-Baumann A;Chaudhuri KR; A multicentre European comparative survey of motor and non motor effects of subcutaneous apomorphine infusion and intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease157 *Movement Disorders* 2012: S49.
157. Reddy P;Martinez-Martin P;Antonini A;Odin P;Martin A;Calandrella D;Durner G;Honig H;Henriksen T;Rizos A;Chaudhuri KR; Comparison of non-motor effects of subcutaneous apomorphine infusion and intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*

158. Reddy P;Martinez-Martin P;Todorova A;Antonini A;Odin P;Martin A;Rizos A;Calandrella D;Henricksen T;Bryndum N;Glad A;Dafsari S;Timmermann L;Ebersbach G;Kramberger M;Ceballos-Baumann A;Wenzel K;Tomantschger V;Storch A;Reichmann H;Pirtosek Z;Trost M;Katzenschlager R;Svenningsson P;Palhagen S;Volkman J;Chaudhuri KR; The EuroInf study: A multi-centre European comparative study of apomorphine versus intrajejunal levodopa infusion in a real life cohort of Parkinson's patients37 *Movement Disorders* 2013: S211-S212.
159. Ruzicka E;Roth J;Spackova N;Mecir P;Jech R; Apomorphine and cognitive function in Parkinson's disease1825 *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 1994: 258-264.
160. Sabatini U;Rascol O;Celsis P;Marc-Vergnes JP;Montastruc JL; Effects of apomorphine on cerebral blood flow and extrapyramidal symptoms in Parkinson's disease2007 *European Journal of Pharmacology* 1990: 532-533.
161. Tamburin S;Cappellari M;Gasparini S;Fincati E; Switch from subcutaneous apomorphine to intraduodenal levodopa offers additional benefit on motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease567 *Parkinsonism and Related Disorders* 2009: S114.
162. Todorova A;Martin A;Okai D;Samuel M;Brown R;David A;Ray Chaudhuri K; Assessment of impulse control disorders in Parkinson's patients with infusion therapies: A single center experience43 *Movement Disorders* 2013: S133-S134.
163. Van Eimeren T;Pellecchia G;Miyasaki J;Ballanger B;Steeves T;Houle S;Lang A;Strafella A; rCBF changes associated with pathological gambling in Parkinson's disease: A H215O PET study576 *Parkinsonism and Related Disorders* 2009: S56.
164. Verin M;Devos D;Eusebio A;Flamand-Roze E;Drapier S;Degos B;Moreau C;Azulay JP;Viallet F;Defebvre L;el Courbon C;Tranchant C;Fraix V;Woynar S;Andrieu D;Borsik A;Mauger L;Durif F; Different treatment strategies using apomorphine pump therapy in parkinsonian patients and their influence on quality of life. 6 months observational study38 *Movement Disorders* 2013: S168.

14.7.5. Język publikacji

165. Merello M, Leigurda R. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with subcutaneous injections of apomorphine. *Medicina (B Aires)* 1995;55:5-10.[publikacja niedostępna w wersji pełnotekstowej]

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań nieopublikowanych (data ostatniego wyszukiwania: 28.07.2014 r.)	24
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy (<i>van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	32
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>van Laar 1993, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	36
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (<i>van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	38
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania w odniesieniu do leczenia z użyciem apomorfiny (<i>Pfeiffer 2007</i>)	40
Tabela 6. Charakterystyka interwencji (<i>van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	41
Tabela 7. Charakterystyka OTD stosowanej w badaniach włączonych do przeglądu; APO-PEN vs PL (<i>van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	45
Tabela 8. Średnia dawka stosowanej apomorfiny; APO-PEN vs PL (<i>van Laar 1993, Østergaard 1995, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	46
Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; APO-PEN vs PL	47
Tabela 10. Mediana czasu trwania stanów off; APO-PEN vs PL (<i>Dewey 2001</i>)	55
Tabela 11. Średni czas trwania stanu off w fazie cross-over; APO-PEN vs PL (<i>Østergaard 1995</i>)	56
Tabela 12. Średni czas trwania stanów off w ocenie pacjentów i badaczy – fazy screening, cross-over, podtrzymująca; APO vs PL (<i>Østergaard 1995</i>)	57
Tabela 13. Mediana czasu trwania stanów on po podaniu analizowanego leku; APO-PEN vs PL (<i>van Laar 1993, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	58
Tabela 14. Średnia liczba stanów off w fazie cross-over; APO-PEN vs PL (<i>Østergaard 1995</i>)	59
Tabela 15. Nasilenie stanu off w fazie cross-over; APO-PEN vs PL (<i>Østergaard 1995</i>)	60
Tabela 16. Średnia liczba stanów off w ocenie pacjentów oraz średnia liczba oraz nasilenie stanów off w ocenie badaczy – fazy screening, cross-over (1 i 2), podtrzymująca; APO-PEN vs PL (<i>Østergaard 1995</i>)	61
Tabela 17. Średnia liczba przerwanych stanów off; APO-PEN vs PL (<i>Dewey 2001</i>)	62
Tabela 18. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił stan on po podaniu dawki leku; APO-PEN vs PL (<i>Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	62
Tabela 19. Średni czas do wystąpienia subiektywnej poprawy mobilności pacjenta po przyjęciu dawki analizowanego leku [min]; APO-PEN vs PL (<i>van Laar 1993, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	63
Tabela 20. Średnia liczba punktów w skali UPDRS cz. III (motor score) po przyjęciu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (<i>Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014</i>)	65
Tabela 21. Liczba punktów w skali UPDRS; APO-PEN vs PL (<i>Østergaard 1995</i>)	66
Tabela 22. Średnia zmiana liczby punktów oraz średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali UPDRS cz. III (motor score) w 10 i 90 minut po podaniu APO-PEN vs PL (<i>Pfeiffer 2007</i>)	66

Tabela 23. Średnia procentowa zmiana liczby punktów w skali UPDRS po podaniu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)	68
Tabela 24. Wyniki uzyskane w skali Columbia; APO-PEN vs PL (van Laar 1993)	69
Tabela 25. Średnia zmiana liczby punktów uzyskana w teście WSST; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)	69
Tabela 26. Średnia zmiana liczby punktów w teście WSST w 7,5; 10; 15; 20; 40 minut po przyjęciu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007)	70
Tabela 27. Średnia zmiana liczby punktów uzyskana w skali <i>hand-tapping</i> po podaniu dawki analizowanego leku; APO-PEN vs PL (Dewey 2001)	71
Tabela 28. Stopień nasilenia dyskinez – pierwsza i druga faza badania; APO-PEN vs PL (Dewey 2001).....	71
Tabela 29. Dyskinezy (van Laar 1993, Østergaard 1995, Pfeiffer 2007, Rascol 2010).....	72
Tabela 30. Informacje dotyczące jakości życia (Østergaard 1995).....	73
Tabela 31. Szczegółowe dane dotyczące jakości odpowiedzi na leczenie; APO-PEN vs PL (Dewey 2001).....	73
Tabela 32. Informacje dotyczące jakości życia (Østergaard 1995).....	74
Tabela 33. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego – jakiegokolwiek, ostrego lub umiarkowanego; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014).....	76
Tabela 34. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia nudności/wymiotów; APO-PEN vs PL (van Laar 1993, Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014)	78
Tabela 35. Szczegółowe dane dotyczące nudności (Dewey 2001)	79
Tabela 36. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zawrotów głowy; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Hattori 2014).....	80
Tabela 37. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ziewania; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Hattori 2014)	81
Tabela 38. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia senności lub ospałości; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007, Hattori 2014).....	82
Tabela 39. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010).....	83
Tabela 40. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia wodnistego wycieku z nosa; APO-PEN vs PL (Dewey 2001, Pfeiffer 2007)	84
Tabela 41. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych; APO-PEN vs PL (Østergaard 1995, Dewey 2001, Rascol 2010, Hattori 2014)	85
Tabela 42. Charakterystyka metodyki i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy; APO-PEN	89
Tabela 43. Wyjściowa charakterystyka prób w badaniach klinicznych włączonych do analizy; APO-PEN.....	90
Tabela 44. Dawki leków w badaniach włączonych do analizy; APO-PEN	91
Tabela 45. Wyniki dotyczące skuteczności; APO-PEN	92
Tabela 46. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności; APO-PEN	93
Tabela 47. Charakterystyka badań i pacjentów uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa APO-PEN	96

Tabela 48. Poszerzona analiza bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w badaniach bez grup kontrolnych, analizujących ≥ 20 pacjentów.....	98
Tabela 49. Przyczyny przerwania leczenia (APO-PEN).....	104
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem apomorfiny w oparciu o ChPL [33].....	106
Tabela 51. Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących preparat APO-go[33].....	108
Tabela 52. Opublikowane przeglądy systematyczne dla apomorfiny podawanej w postaci podskórnych powtarzalnych wstrzyknięć.....	116
Tabela 53. Zestawienie uwzględnionych przeglądów systematycznych (MDS 2013, NCCC 2006, Chen 2005, Deleu 2004).....	122
Tabela 54. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTM [1].....	142
Tabela 55. Klasyfikacja badań klinicznych włączonych do analizy głównej oraz analizy skuteczności praktycznej i dodatkowej oceny bezpieczeństwa zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTM [1].....	143
Tabela 56. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	143
Tabela 57. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> – ocena badania <i>van Laar 1993</i>	144
Tabela 58. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> – ocena badania <i>Østergaard 1995</i>	144
Tabela 59. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> – ocena badania <i>Dewey 2001</i>	145
Tabela 60. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> – ocena badania <i>Pffeifer 2007</i>	145
Tabela 61. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> – ocena badania <i>Rascol 2010</i>	146
Tabela 62. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> – ocena badania <i>Hattori 2014</i>	146

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010).....	77
Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły nudności/wymioty dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010).....	79
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010).....	81
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy dla 1-dniowego okresu obserwacji; APO-PEN vs PL (Pfeiffer 2007, Rascol 2010).....	84
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	141