



Hitoff[®] (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów dorosłych z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.

██████████
██████████
██████████
██████████

██████████



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	19
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	20
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	21
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	23
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	24
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	24
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	26
2.9. SYNTEZA DANYCH	27
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	31
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	33
4.1. WSTĘP	33
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	34
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU (PRODUKT LECZNICZY HITOFF®) W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU	36
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – BADANIE RCT]	39
5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA LUB TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPA [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – BADANIE NON-RCT]	41
5.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – BADANIE RCT]	42
5.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]	43
5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]	46
5.6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]	51
5.7. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]	56
5.8. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU	62
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU (PRODUKT LECZNICZY HITOFF®) W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU	67
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]	69
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]	71

6.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE POŚREDNIE].....	73
6.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE POŚREDNIE].....	75
6.5. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU	76
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	79
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	79
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	79
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU STOSOWANEGO U PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA	81
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	81
8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PRAMIPEKSOLU U PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA.....	88
8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU.....	93
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	95
9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	95
9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	95
10. DYSKUSJA	101
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	109
12. WNIOSKI KOŃCOWE	115
13. BIBLIOGRAFIA	126
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW.....	136
15. ANEKS.....	143
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	143
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	156
15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	157
15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	158
15.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	207
15.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	216
15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	219
15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	228
15.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	244
15.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	253
15.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ.....	256
15.12. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	256
15.13. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	299
15.14. TABELY POMOCNICZE.....	303

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; amerykańska academia neurologii
ADL	ang. <i>Activities of Daily Living</i> ; Aktywność dnia codziennego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala depresji Becka
COMT	ang. <i>Catechol-O-methyltransferase</i> ; Katecholo-O-metylotransferaza
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression</i> ; Skala oceniająca ogólne wrażenie poprawy stanu klinicznego pacjenta
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DA	ang. <i>Dopamine Agonists</i> ; agoniści dopaminy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Badanie elektroencefalograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMG	Badanie elektromiograficzne
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	Kwestionariusz EuroQol służący do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSQ	ang. <i>Functional Status Questionnaire</i> ; Kwestionariusz służący do oceny funkcji psychicznych, psychologicznych i socjalnych u pacjentów ambulatoryjnych
GCA-E	ang. <i>Global Clinical Assessment of Efficacy</i> ; Skala oceny skuteczności leczenia
GDS	ang. <i>Goetz Dyskinesia Scale</i> ; Skala oceny nasilenia dyskinezy Goetzego
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
H&Y	skala Hoehn i Yahr'a
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
I-COMT	ang. <i>Monoamine Oxidase B Inhibitor</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Inhibitory katecholo-O-metylotransferazy
I-MAO	ang. <i>Monoamine oxidase Inhibitor</i> ; Inhibitor monoaminooksydazy
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> ; Analiza wyników polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MAO-B	ang. <i>Monoamine oxidase B</i> ; Monoaminooksydaza typu B
MADRS	ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> ; Skala oceny nasilenia depresji Montgomery-Asberg
MCA	ang. <i>Montreal Cognitive Assessment</i> ; Skala służąca do oceny zaburzeń funkcji poznawczych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MMSE	ang. <i>Mini Mental State Examination</i> ; Narzędzie przesiewowe do oceny otępień
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NPI	ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i> ; Skala oceniająca występowanie i nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PDQ 39	ang. <i>Parkinson's Disease Questionnaire 39</i> ; Standaryzowany międzynarodowy kwestionariusz dotyczący choroby Parkinsona
PDS	ang. <i>Parkinson Dyskinesia Scale</i> ; Skala oceny dyskinezy w chorobie Parkinsona
PGI-I	ang. <i>Patient Global Impression of Improvement</i> ; Wskaźnik stosowany do oceny odpowiedzi na leczenie
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SEDLS	ang. <i>Schwab and England Activities of Daily Living Scale</i> ; Skala Oceny Aktywności Życia Codziennego Według Schwaba i Englanda
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SHAPS	ang. <i>Snaith–Hamilton pleasure scale</i> ; Psychometryczna skala oceny przyjemności
UPDRS	ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scales</i> ; Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [122]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 34 randomizowane badania kliniczne, w tym jedno bezpośrednio porównujące pramipeksol z ropinirolem, 1 prospektywne badanie bez randomizacji bezpośrednio porównujące pramipeksol z ropinirolem, 8 badań o niższej wiarygodności, 16 badań nieopublikowanych, 16 opracowań (badań) wtórnych i 14 publikacji dotyczących dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa pramipeksolu. Ze względu na odnalezienie tylko jednego badania RTC bezpośrednio porównującego pramipeksol względem ropinirolu i brak jakichkolwiek badań bezpośrednio porównujących pramipeksol z pirybedylem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi lekami z wykorzystaniem wspólnego komparatora jakim było placebo.
- II. Efektywność kliniczna pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w porównaniu do ropinirolu (porównanie bezpośrednie). **Stosowanie pramipeksolu w dawce 2,1 mg/dobę względem ropinirolu w dawce 15 mg/dobę wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa (badanie RCT). **Stosowanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnej apatii** u pacjentów bez współistniejącej demencji i zaburzeń poznawczych (badanie non-RCT).
- III. Efektywność kliniczna pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w porównaniu do ropinirolu – (porównanie pośrednie). **Stosowanie pramipeksolu w porównaniu z ropinirolem (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i prawie wszystkich punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa. W grupie badanej raportowano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia**: senności i wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio: 18–24 tygodnie i 31–39 tygodni (pramipeksol w dawce 0,375-4,5 mg/dobę vs. ropinirol w dawce 0,75-24,0 mg/dobę w monoterapii) oraz ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni (pramipeksol w dawce 0,375-4,5 mg/dobę vs. ropinirol w dawce 0,75-24,0 mg/dobę w skojarzeniu z lewodopą).
- IV. Efektywność kliniczna pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w porównaniu do pirybedylu – (porównanie pośrednie). **Stosowanie pramipeksolu w porównaniu z pirybedylem (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa.
- V. Badania o niższej wiarygodności oraz badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, wskazujące że pramipeksol jest skuteczny w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
- VI. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, wskazujące, że terapia z zastosowaniem pramipeksolu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia określonych działań niepożądanych, z których większość charakteryzuje się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, a także pojawia się zazwyczaj na początku leczenia i ustępuje w trakcie kontynuacji terapii.
- VII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zgodne z wynikami i wnioskami z niniejszej analizy wskazującymi na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona. Co istotne, wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych w ramach opracowań (badań) wtórnych wskazują także na zbliżoną skuteczność kliniczną pramipeksolu i ropinirolu.
- VIII. **Podsumowując, pramipeksol stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą w leczeniu pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona wykazuje skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa w stopniu porównywalnym do ropinirolu i pirybedylu.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w porównaniu do wybranych komparatorów – ropinirolu i pirybedylu w leczeniu objawów u pacjentów dorosłych z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [122], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [122] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [124],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

Zidentyfikowano tylko 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu i ropinirolu w monoterapii u pacjentów w bardzo wczesnym stadium choroby Parkinsona, a także 1 prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez randomizacji bezpośrednio porównujące efekty neuropsychiatryczne pramipeksolu i ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą [bez wyodrębnienia podgrup]). Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie szczegółowe porównanie profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii, jak i bezpośrednie porównanie efektów klinicznych pramipeksolu i ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, a także żadnych badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną pramipeksolu względem pirybedylu. Zidentyfikowano natomiast randomizowane badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu w ramach terapii *add-on* z lewodopą oraz porównania profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii, jak i badania potencjalnie umożliwiające wykonanie pośredniego porównania efektów klinicznych pramipeksolu i pirybedylu, stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą. Analiza homogeniczności odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego wskazała, że wykonanie takiego porównania będzie możliwe w przypadku wykorzystania placebo jako wspólnego komparatora.

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 34 randomizowane badania kliniczne (opisane w 35 referencjach), w tym: 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol względem ropinirolu w monoterapii [1], 6 badań bezpośrednio porównujących pramipeksol względem placebo

w monoterapii [2], [3], [4], [5], [6], [7], 14 badań bezpośrednio porównujących pramipeksol względem placebo w skojarzeniu z lewodopą [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], 5 badań bezpośrednio porównujących ropinirol względem placebo w monoterapii [22]–[23], [24], [25], [26], 4 badania bezpośrednio porównujące ropinirol względem placebo w skojarzeniu z lewodopą [27], [28], [29], [30], 1 badanie bezpośrednio porównujące pirybedyl względem placebo w monoterapii [31] oraz 1 badanie bezpośrednio porównujące pirybedyl względem placebo w skojarzeniu z lewodopą [32],

- 1 badanie kliniczne bez randomizacji bezpośrednio porównujące efekty kliniczne pramipeksolu względem ropinirolu [41],
- 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej pramipeksolu (które nie zostały włączone do zasadniczej części analizy ze względu na brak poszukiwanego komparatora) [42], [43], [44], [45], [55],
- 8 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 9 referencjach): 2 retrospektywne badania kohortowe [46], [47], 5 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [48], [49], [50], [51]–[52], [53] oraz 1 badanie przekrojowe [54],
- 16 badań nieopublikowanych [86]–[101],
- 16 opracowań (badań) wtórnych, w tym: 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy [77], [84], [85] i 13 przeglądów systematycznych z metaanalizą [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [78], [79], [80], [81], [82], [83],
- 14 publikacji dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w tym: Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitoff® [56], 2 raporty opublikowane przez FDA [57], [58], 1 raport opublikowany przez *Health Canada* [67], 10 publikacji dotyczących oceny jedynie profilu bezpieczeństwa pramipeksolu [59], [60], [68], [69] (badania o niższej wiarygodności), [61], [62], [63], [64], [65], [66] (raporty przypadków).

Wyniki:

Analiza efektywności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona w porównaniu do ropinirolu

Pramipeksol vs ropinirol – monoterapia (porównanie bezpośrednie na podstawie badania RCT)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wiarygodne, randomizowane badanie kliniczne opisane w referencji [1], na podstawie którego bezpośrednio porównano skuteczność kliniczną pramipeksolu względem ropinirolu (w monoterapii) w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona rozpoznaną *de novo* (stadium 1-2 według Hoehn/Yahr). Przedstawione w badaniu [1] dane odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące. Pramipeksol podawany był w dawce 2,1 mg/dobę, a ropinirol w dawce 15 mg/dobę. Dawki agonistów dopaminy mogły być zwiększane w czasie trwania badania, ale jednoczesne stosowanie lewodopy było zabronione do momentu zakończenia badania. Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56] oraz Requip® (ropinirol) [137].

Przeprowadzona analiza w zakresie oceny skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia zjawiska skrócenia działania leku (ang. *wearing-off*) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, zarówno w przypadku oceny ryzyka pogorszenia objawów motorycznych raportowanych przez samych pacjentów i nie osiągających wartości krytycznej w subskali UPDRS III, jak i oceny ryzyka wystąpienia zjawiska *wearing-off* definiowanego jako pogorszenie objawów ruchowych o co najmniej 30% w subskali UPDRS III [1] (żaden z pacjentów nie raportował występowania dyskinez w czasie trwania badania),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III, zarówno u pacjentów, u których nie obserwowano fluktuacji motorycznych w trakcie terapii, jak i w przypadku pacjentów, u których wystąpiło zjawisko *wearing-off* w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [1].

Dodatkowo Autorzy badania [1] stwierdzili, że:

- nasilenie objawów motorycznych raportowanych w fazie „on” ulegało istotnemu pogorszeniu w czasie trwania badania w obu porównywanych grupach, niezależnie od zastosowanego leczenia ($p < 0,001$),
- nie ma zależności pomiędzy pogorszeniem oceny w skali UPDRS III, a występowaniem lub nie - zjawiska „*wearing-off*”.

- średnia punktacja w skali UPDRS różni się pomiędzy pacjentami wymagającymi lub nie – zwiększenia dawkowania ocenianych agonistów dopaminy po upływie pierwszych 3 miesięcy terapii ($p=0,03$), niemniej nasilenie objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III ulegało pogorszeniu w czasie trwania badania niezależnie od zastosowanej dawki leków,
- nie wykazano istotnej statystycznie interakcji pomiędzy pogorszeniem objawów motorycznych, a zastosowanymi dawkami obu agonistów dopaminy.

Przeprowadzona analiza w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazała, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu (zaprzeczenia terapii) z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Pramipeksol vs ropinirol – monoterapia lub terapia skojarzona z lewodopą (porównanie bezpośrednie na podstawie badania non-RCT)

Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne [41] przeprowadzone bez randomizacji i zamaskowania, w którym bezpośrednio porównywano wpływ pramipeksolu i ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą) na występowanie i nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania, niewykazujących demencji ani innych zaburzeń poznawczych. W referencyjnej publikacji nie podano okresu leczenia/obserwacji. Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56] oraz Requip® (ropinirol) [135].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p=0,002$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia klinicznie istotnej apatii (parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podawanie pramipeksolu zamiast ropinirolu dwunastu pacjentom wiąże się uniknięciem klinicznie istotnej apatii dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w założonym okresie obserwacji),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek, klinicznie istotnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym: pobudzenia, halucynacji, urojeń, niepokoju, rozhamowania, depresji, euforii, drażliwości lub nienormalnych zachowań motorycznych.

Ponadto, analiza *post-hoc* wskazała na istotnie statystycznie mniejsze nasilenie łącznych objawów neuropsychiatrycznych ocenianych w skali NPI w wyniku stosowania pramipeksolu względem ropinirolu ($p=0,015$). Liczba punktów określająca nasilenie apatii była również mniejsza w przypadku terapii pramipeksolem niż w grupie chorych stosujących ropinirol, niemniej raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p=0,06$).

Pramipeksol vs ropinirol – monoterapia (porównanie pośrednie na podstawie badań RCT)

Zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania ropinirolu z placebo [22]-[23], [24], [25], [26] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a). Odnaleziono także badanie [9], w którym uwzględniano pacjentów zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby (stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a, średnio 2,2) dlatego nie zostało ono uwzględnione w porównaniu pośrednim ze względu na ryzyko wykorzystania danych dotyczących pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. W badaniach [2], [3], [4], [5], [6] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,3-0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę), natomiast w badaniu [7] stosowano niskie dawki leku wynoszące od 1,0 do 1,5 mg/dobę, zarówno w fazie titracji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego. Natomiast w badaniach [22]-[23], [25], [26] podawano ropinirol w dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 24,0 mg/dobę, natomiast w badaniu [24], ropinirol stosowano w dawkach od 1,0 do maksymalnej -

10,0 mg/dobę. Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56] oraz Requip® (ropinirol) [135]. Okresy leczenia/obserwacji wyniosły od 9 do 33 tygodni w przypadku badań [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 12 do 40 tygodni w przypadku badań [22]-[23], [24], [25], [26]. Ze względu na zbliżoną charakterystykę populacji pacjentów włączonych do ww. badań RCT podstawowym kryterium umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego była długość okresu leczenia/ obserwacji w poszczególnych badaniach klinicznych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie oceny skuteczności klinicznej wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4], [6] vs. [25], [26],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III (ocena łączna - UPDRS II+III) w okresie obserwacji wynoszącym 33-39 tygodni [6] vs. [25], [26],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia objawów o co najmniej o 20% w skalach UPDRS II+III w okresie obserwacji wynoszącym 33-39 tygodni [6] vs. [25], [26].

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,3-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 1,0-10,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9-12 tygodni [2], [3] vs. [24],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności lub senność w okresie obserwacji wynoszącym 9-12 tygodni [2], [3] vs. [24].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności i zaparcie w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4], [6] vs. [25], [26],

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, zaparcie, zmęczenie, obrzęki obwodowe lub bezsenność w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4], [6] vs. [25], [26],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4] vs. [25], [26].

Pramipeksol vs ropinirol – terapia skojarzona z lewodopą (porównanie pośrednie na podstawie badań RCT)

Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol z placebo w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [10], [11], jedno badanie RTC [9] dotyczące pacjentów zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby (stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a, średnio 2,2), 9 badań RCT dotyczących bezpośredniego porównania pramipeksolu z placebo u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], a także 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące ropinirol z placebo u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [28], [29], [30] lub w stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a [27]. Ponieważ nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania ropinirolu z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona, przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu było możliwe tylko dla populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a). W badaniach [13], [16], [17], [18], [19], [20] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę). W badaniach [12], [15] pramipeksol podawano w dawkach wzrastających począwszy od 0,20 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 5,0 mg/dobę. W badaniu [14] dawka początkowa pramipeksolu wynosiła 0,25 mg/dobę, a maksymalna dawka podtrzymująca – 4,5 mg/dobę. W badaniach [28], [30] podawano ropinirol w dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 24,0 mg/dobę, a w badaniu [29] do dawki maksymalnej wynoszącej 15,0 mg/dobę. Z kolei, w badaniu [27], ropinirol stosowano w dawkach od 1,0 do dawki maksymalnej - 8,0 mg/dobę. Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56], Requip® (ropinirol) [137]. Okres obserwacji/leczenia wynosił od 10 do 38 tygodni w przypadku badań: [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], oraz od 12 do 40 tygodni w przypadku badań: [27], [28], [29], [30]. Ze względu na zbliżoną charakterystykę populacji pacjentów włączonych do ww. badań RCT podstawowym kryterium umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego była długość okresu leczenia/ obserwacji w poszczególnych badaniach klinicznych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie oceny skuteczności klinicznej wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,2-5,0 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 1,0-8,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [14] vs. [27],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [14] vs. [27].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,25-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-15,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 12-16 tygodni [14] vs. [29].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-15,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie [18] vs. [28],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [20] vs. [28],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [17] vs. [30].

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 2,0-5,0 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 1,0-8,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 10-12 tygodni [12], [14], [15], [19] vs. [27],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, senność, ból głowy, nudności, astenia, hipotonia ortostatyczna, splątanie, wymioty, ból brzucha lub dyskinezy w okresie obserwacji wynoszącym 10-12 tygodni [12], [14], [15], [19] vs. [27].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-15,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, ból głowy, dyskinezy, wymioty lub halucynacje w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z ropinirolem stosowanym w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie [18] vs. [28],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, dyskinezy lub hipotonia ortostatyczna w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie [18] vs. [28].

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni [13] vs. [30],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem** wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni [13] vs. [30],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, dyskinezy lub halucynacje w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni [13] vs. [30].

Analiza efektywności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona w porównaniu do pirybedylu

Pramipeksol vs pirybedyl – monoterapia (porównanie pośrednie na podstawie badań RCT)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pramipeksolu względem pirybedylu. Zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 1 badanie RCT dotyczące bezpośredniego porównania pirybedylu z placebo [31] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania [stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a]. W badaniach [2], [3], [4], [5], [6] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,3-0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę), natomiast w badaniu [7] stosowano niskie dawki leku wynoszące od 1,0 do 1,5 mg/dobę, zarówno w fazie titracji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego. W badaniu [31] podawano pirybedyl w dawkach wzrastających od 50 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/dobę. Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56], Pronoran® (pirybedyl) [138]. Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 9 do 33 tygodni w przypadku badań: [2], [3], [4], [5], [6], [7], oraz 28 tygodni w badaniu [31]. Ze względu na zbliżoną charakterystykę populacji pacjentów włączonych do ww. badań RCT podstawowym kryterium umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego była długość okresu leczenia/ obserwacji w poszczególnych badaniach klinicznych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie skuteczności klinicznej wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z pirybedylem stosowanym w dawce 50-300 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II oraz zmniejszenia nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności** w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie wystąpienia konieczności „ratunkowego” zastosowania lewodopy** w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31].

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z pirybedylem stosowanym w dawce 50-300 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności, hipotonia ortostatyczna, bezsenność, zaparcia, senność oraz obrzęki obwodowe w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31].

Pramipeksol vs pirybedyl – terapia skojarzona z lewodopą (porównanie pośrednie na podstawie badań RCT)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pramipeksolu względem pirybedylu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol z placebo (terapia skojarzona z lewodopą) w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [10], [11], jedno randomizowane badanie kliniczne [9], do którego włączono pacjentów w stadium zaawansowania 1-4 według Hoehn&Yahr'a oraz 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania pirybedylu z placebo (terapia skojarzona z lewodopą) u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [32]. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie uwzględniono badania [9], ponieważ pacjenci włączeni do badania musieli wykazywać dobrą odpowiedź na równoczesne leczenie lewodopą. W badaniach [8], [9], [10] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę i w badaniu [11] od dawki 0,375 mg/dobę do dawki podtrzymującej wynoszącej 3,0 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę). W badaniu [32] podawano pirybedyl w dawkach wzrastających od 50 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 450 mg/dobę. Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56], Pronoran® (pirybedyl) [138]. Okres leczenia/obserwacji wynosił od 11 do 15 tygodni w przypadku badań [8], [9], [10] oraz 24 tygodnie w badaniu [32], jakkolwiek część wyników z zakresu skuteczności klinicznej leku podawano także dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni. Ze względu na zbliżoną charakterystykę populacji pacjentów włączonych do ww. badań RCT podstawowym kryterium umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej była długość okresu leczenia/ obserwacji w poszczególnych badaniach klinicznych. Ponieważ wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa w badaniu [32] dotyczyły okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi badaniami w zakresie profilu bezpieczeństwa ze względu na zbyt duże różnice w długości trwania okresu obserwacji.

Przeprowadzone porównanie pośrednie w zakresie oceny skuteczności klinicznej wykazało, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w porównaniu z pirybedylem stosowanym w dawce 50-450 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II oraz zmniejszenia nasilenia drżenia spoczynkowego w okresie obserwacji wynoszącym 11–16 tygodni [8] vs. [32].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-3,0 mg/dobę w porównaniu z pirybedylem stosowanym w dawce 50-450 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II w okresie obserwacji wynoszącym 12–16 tygodni [11] vs. [32].

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności [46]–[53] oraz badań RTC, które nie zostały włączone do zasadniczej części analizy [42]–[45], [55] potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, wskazujące że pramipeksol jest skuteczny w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona, a sama terapia jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Stosowanie pramipeksolu u pacjentów z chorobą Parkinsona prowadzi między innymi do zmniejszenia nasilenia drżenia [46], [53], [55], poprawy sprawności w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego [48], [50], [53] oraz poprawy czynności motorycznych [42], [48], [49] [50], [55]. Odnośnie oceny profilu bezpieczeństwa, najczęściej występującymi podczas leczenia pramipeksolem działaniami niepożądanymi były: nasilenie dyskinez [45], [46], [48], [49], [50], nudności [42], [43], [48], [50], [55], bóle głowy [42], [48], [50], zawroty głowy [42], [43], [48], [50], halucynacje [42], [48], [49], [50], bezsenność [42], [48], zaparcia [42], [43], [48], [50], bóle pleców [42], [48] oraz senność [42], [43], [50], [53], [55].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa pramipeksolu [56]–[69], [78], [79], [80], [85] potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, wskazujące że terapia pramipeksolem może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia określonych działań niepożądanych, z których **większość ma charakter przemijający o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu**. W przeprowadzonych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów leczonych pramipeksolem w skojarzeniu z lewodopą należały: hipotensja ortostatyczna, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, bezsenność, zawroty głowy, halucynacje, przypadkowe zranienia, zaburzenia snów, splątanie, zaparcia, astenia, senność, dystonia, zaburzenia chodu, hipertonia, suchość w jamie ustnej, amnezja, zwiększona częstość oddawania moczu. Ponadto, Autorzy opracowań wtórnych [78]-[80], w których pośrednio porównywano bezpieczeństwo stosowania pramipeksolu oraz ropinirolu lub innych agonistów dopaminy, wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków. Wyniki przeglądu systematycznego [85] dostępnego w postaci abstraktu konferencyjnego, jak i wyniki badania retrospektywnego [68] wskazały, że stosowanie pramipeksolu (względem placebo) może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca lub hipotensji ortostatycznej.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [70]–[84] są zbieżne z wnioskami z niniejszej analizy, a wyniki porównań pośrednich/metaanaliz sieciowych potwierdzają, że pramipeksol jest skuteczny w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona w stopniu porównywalnym do ropinirolu. Dodatkowo, w przeglądzie systematycznym [84] podkreślono, że stosowanie pramipeksolu (w terapii skojarzonej) wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów. Nie odnaleziono żadnych opracowań (badań) wtórnych, w których przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej pramipeksolu względem pirybedylu. Co istotne, Autorzy opracowań (badań) wtórnych zwracają uwagę na fakt, że poważnym ograniczeniem przeprowadzonych porównań pośrednich/metaanaliz sieciowych jest zróżnicowana długość trwania okresów obserwacji czy też stosowanie różnych schematów dawkowania leków w uwzględnionych badaniach klinicznych.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, pramipeksol stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą wykazuje skuteczność kliniczną porównywalną do ropinirolu i pirybedylu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem mniejszego ryzyka wystąpienia klinicznie istotnej apatii względem ropinirolu, co raportowano w jednym badaniu kohortowym. Stosowanie pramipeksolu zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą jest równie dobrze tolerowane przez pacjentów jak leczenie pirybedylem. Z kolei, w porównaniu do ropinirolu pramipeksol charakteryzuje zbliżonym profilem bezpieczeństwa, jednakże należy zaznaczyć, że podczas stosowania pramipeksolu w monoterapii obserwowano: istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia senności i wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio 18–24 i 31–39 tygodni oraz istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni (terapia skojarzona z lewodopą). Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność pramipeksolu względem analizowanych komparatorów oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa można wnioskować, że pramipeksol stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywną opcję terapeutyczną w leczeniu objawów u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w porównaniu do ropinirolu i pirybedylu w leczeniu objawów u dorosłych pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania - zjawisko „on-off”).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [122], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [123] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [124].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

- oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
 - ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
 - analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
 - interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
 - dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
 - przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
 - przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
 - opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [122] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., M.G.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.02.-03.09.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., M.G.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 10.02.-03.09.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): dorośli chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których zastosowano pramipeksol w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”),

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą,
- (C) komparatory/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): stosowanie ropinirolu lub pirybedylu (w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: stopniem nasilenia choroby ocenianym w skali UPDRS [Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scales*], stopniem nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianym w subskali UPDRS II, stopniem nasilenia objawów motorycznych ocenianym w subskali UPDRS III, stopniem zaawansowania choroby ocenianym za pomocą skali Hoeh i Yahr (w fazie „on” i fazie „off”), zdolnością pacjenta do samodzielnego wykonywania różnych, codziennych czynności życiowych ocenianą w skali Schwab i England (w fazie „on” i fazie „off”), występowaniem zjawiska „wearing off”, częstością występowania przełączenia na stan „on”, czasem trwania fazy „on”, częstością występowania opóźnienia przełączenia na stan „on”, czasem trwania opóźnienia przełączenia na stan „on”, częstością występowania stanów „off”, czasem trwania stanów „off”, zmianą czasu trwania stanów „off”, nasileniem stanów „off”, zmianą częstości występowania stanów „off”, częstością występowania dyskinez, czasem trwania dyskinez, nasileniem dyskinez, redukcją dawki lewodopy, nasileniem upośledzenia funkcji poznawczych, częstością wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa stanu klinicznego oceniana w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); częstością wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych, rezygnacją z leczenia/ udziału w badaniu, rezygnacją z leczenia z powodu braku skuteczności) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: określonych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu (w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą) względem wybranych komparatorów – ropinirolu oraz pirybedylu,

- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pramipeksolu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w analizowanym wskazaniu, do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) pramipeksolu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie pramipeksolu oraz wybranych komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków,

dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., M.G.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji

lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [122].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez

Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [122]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., M.G.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*)).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [130].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR, WMD/MD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [131], [132], [133], [134], [135].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [133] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [134], [135], [136].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

2.9.4. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – pramipeksolu z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – ropinirolem i pirybedylem w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [124]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie objawów choroby Parkinsona), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [125].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią **dorośli** chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których zastosowano pramipeksol (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie ropinirolu lub pirybedylu (w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - nasilenie choroby oceniane w skali UPDRS (Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona, ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scales*),
 - nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniane w subskali UPDRS II,
 - nasilenie objawów motorycznych oceniane w subskali UPDRS III,
 - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali Hoeh i Yahr'a (w fazie „on” i fazie „off”),
 - zdolność pacjenta do samodzielnego wykonywania różnych, codziennych czynności życiowych oceniana w skali Schwab i England (w fazie „on” i fazie „off”),
 - występowanie zjawiska „wearing off”,

- częstość występowania przełączenia na stan „on”, czas trwania fazy „on”, częstość występowania opóźnienia przełączenia na stan „on”, czas trwania opóźnienia przełączenia na stan „on”,
- częstość występowania stanów „off”, czas trwania stanów „off”, zmiana czasu trwania stanów „off”, nasilenie stanów „off”, zmiana częstości występowania stanów „off”,
- częstość występowania dyskinez, czas trwania dyskinez, nasilenie dyskinez,
- częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
- redukcja dawki lewodopy,
- nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych,
- odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego oceniana w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*);
- odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych,
- rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu z powodu braku skuteczności,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - określonych działań niepożądanych,
 - ciężkich działań niepożądanych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

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

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M., M.G.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania pramipeksolu w leczeniu chorych z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja	
Randomizowane badania kliniczne (RCT) włączone do porównania					
Pacjenci z chorobą Parkinsona	pramipeksol vs ropinirol w monoterapii		bezpośrednie	-	[1]
	pramipeksol vs ropinirol	monoterapia	pośrednie	placebo	[2], [3], [4], [5], [6], [7] vs [22]-[23], [24], [25], [26]
		terapia skojarzona z lewodopą [<i>add-on</i>]			[12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] vs [27], [28], [29], [30]
	pramipeksol vs pirybedyl	monoterapia	pośrednie	placebo	[2], [3], [4], [5], [6], [7] vs [31]
		terapia skojarzona z lewodopą [<i>add-on</i>]			[8], [9], [10], [11] vs [32]
	Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja	
Inne badania kliniczne włączone do analizy					
Pacjenci z chorobą Parkinsona	badanie non-RCT	pramipeksol vs ropinirol	[41]		
	badania RCT	pramipeksol vs pramipeksol [różny schemat podawania, preparaty o różnym sposobie uwalniania]	[42], [43], [44]		
	badanie RCT	agonista dopaminy + pramipeksol vs agonista dopaminy » pramipeksol	[45]		
	badanie RCT	pramipeksol vs placebo (vs inny agonista dopaminy) w dawce pojedynczej	[55]		
Badania o niższej wiarygodności					
Pacjenci z chorobą Parkinsona	badania retrospektywne, kohortowe	pramipeksol vs placebo	[46]		
		pramipeksol vs ropinirol	[47]		
	badania prospektywne bez grupy	pramipeksol	[48], [50], [51]-[52], [53]		

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą. Analiza Kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	kontrolnej	agonista dopaminy » pramipeksol	[49]
	badanie przekrojowe	pramipeksol	[54]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestru badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)			
Pacjenci z chorobą Parkinsona	www.clinicaltrials.gov	Pramipeksol	[86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z chorobą Parkinsona	EMA (ChPL, EPAR)	Pramipeksol	[56]
	Raporty FDA		[57], [58]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[67]
	Inne dowody naukowe (badania kliniczne/doniesienia naukowe)		[59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [68], [69]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z chorobą Parkinsona	Przeglądy systematyczne z metaanalizą	Pramipeksol (vs placebo; vs inni agoniści dopaminy; vs inne leki przeciwparkinsonowe)	[70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [78], [79], [80], [81], [82], [83]
	Przegląd systematyczny bez metaanalizy		[77], [84], [85]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU (PRODUKT LECZNICZY HITOFF®) W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w bardzo wczesnym stadium zaawansowania – badanie Thomas i wsp., 2006 [1].

W badaniu tym brali udział pacjenci z chorobą Parkinsona rozpoznaną *de novo*, którzy poddani zostali monoterapii pramipeksolem lub ropinirolem w celu oszacowania ryzyka wystąpienia fluktuacji motorycznych w czasie leczenia.

Zidentyfikowano ponadto jedno prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez randomizacji bezpośrednio porównujące wpływ pramipeksolu i ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą [bez wyodrębnienia podgrup]) na występowanie i nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania [41].

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie pramipeksolu względem ropinirolu w odniesieniu do innych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, jak i ocenę profilu bezpieczeństwa porównywanych preparatów stosowanych w monoterapii, a także ze względu na brak badań umożliwiających bezpośrednio porównanie efektywności klinicznej pramipeksolu i ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, w oparciu o wiarygodne badania z randomizacją. Istotną będzie również ocena efektywności klinicznej obu porównywanych preparatów w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w bardziej zaawansowanych stadiach. W wyniku wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano randomizowane badania, w których porównywano pramipeksol lub ropinirol z placebo, lewodopą lub bromokryptyną, zatem rozważanym komparatorem wspólnym będzie placebo, ale także lewodopa lub bromokryptyna. Analiza homogeniczności odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego wskazała, że wykonanie takiego porównania będzie możliwe w przypadku wykorzystania placebo jako wspólnego komparatora (szczegóły - patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 15.5).

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu oraz ropinirolu w monoterapii, z zastosowaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania

ropinirolu z placebo [22]-[23], [24], [25], [26] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a).

Ponadto, w odnalezionym badaniu [9] uwzględniającym pacjentów zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby (stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a, średnio 2,2) oceniano skuteczność kliniczną pramipeksolu względem placebo w subpopulacji pacjentów nie otrzymujących jednocześnie lewodopy, jakkolwiek w publikacji nie zdefiniowano czy rzeczywiście cała analizowana podgrupa pacjentów poddana monoterapii charakteryzowała się wczesnym stadium zaawansowania choroby (druga subpopulacja stosowała jednocześnie lewodopę).

W badaniach [2], [3], [4], [5], [6] oraz badaniu [9] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,3-0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę), natomiast w badaniu [7] stosowano niskie dawki leku wynoszące od 1,0 do 1,5 mg/dobę, zarówno w fazie titracji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego. Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 9 do 33 tygodni.

W badaniach [22]-[23], [25], [26] podawano ropinirol w dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 24,0 mg/dobę, natomiast w badaniu [24], ropinirol stosowano w dawkach od 1,0 do maksymalnej - 10,0 mg/dobę. Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 12 do 40 tygodni.

Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56], Requip® (ropinirol) [137].

W ramach ww. badań RCT równoczesne stosowanie lewodopy było niedozwolone, jakkolwiek wszyscy pacjenci mogli przyjmować selegilinę w stałej dawce, a także leki antycholinergiczne (za wyjątkiem badania [22]-[23]) lub/i amantadynę (za wyjątkiem badań [4] i [22]-[23]) w stałych dawkach.

Ze względu na zbliżoną charakterystykę populacji pacjentów włączonych do ww. badań RCT podstawowym kryterium umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego będzie długość okresu leczenia/ obserwacji w poszczególnych badaniach klinicznych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 15.5).

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu oraz ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą [terapia add-on], z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol z placebo w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [10], [11], dodatkowo do badania RCT [9] włączono pacjentów zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby (stadium 1-4 według

Hoehn&Yahr'a, średnio 2,2), jakkolwiek analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono dla podgrup w zależności od jednoczesnego stosowania lub nie - lewodopy (nie zdefiniowano jaki odsetek pacjentów we wczesnym lub bardziej zaawansowanym stadium choroby przyjmował jednocześnie lewodopę lub nie był nią leczony). Odnaleziono także 9 badań RCT dotyczących bezpośredniego porównania pramipeksolu z placebo u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], a także 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące ropinirol z placebo u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [28], [29], [30] lub w stadium umiarkowanym (stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a) [27].

Ponieważ nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania ropinirolu z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona, możliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu tylko w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a).

W przypadku badań RCT [9] oraz [27], do których włączono pacjentów w stadium zaawansowania 1-4 według Hoehn&Yahr'a, przeprowadzenie porównania pośredniego również jest przeciwwskazane, ponieważ pacjenci włączeni do badania [9] musieli wykazywać dobrą odpowiedź na równoczesne leczenie lewodopą, a chorzy z badania [27] wykazywali fluktuacje motoryczne indukowane stosowaniem lewodopy.

W badaniach [13], [16], [17], [18], [19], [20] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę). W badaniach [12], [15] pramipeksol podawano w dawkach wzrastających począwszy od 0,20 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 5,0 mg/dobę. W badaniu [14] dawka początkowa pramipeksolu wynosiła 0,25 mg/dobę, a maksymalna dawka podtrzymująca – 4,5 mg/dobę. Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 10 do 36 tygodni.

W badaniach [28], [30] podawano ropinirol w dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 24,0 mg/dobę, a w badaniu [29] do dawki maksymalnej wynoszącej 15,0 mg/dobę. Z kolei, w badaniu [27], ropinirol stosowano w dawkach od 1,0 do dawki maksymalnej - 8,0 mg/dobę. Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 12 do 40 tygodni.

Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56], Requip® (ropinirol) [137].

W ramach ww. badań RCT wszyscy pacjenci stosowali lewodopę w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc, a terapia selegiliną (za wyjątkiem badań [12], [13]), amantadyną lub/i lekami antycholinergicznymi w stałych dawkach mogła być kontynuowana.

W odniesieniu do badań RCT dotyczących stosowania pramipeksolu lub ropinirolu w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansownia 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a podstawowym kryterium umożliwiającym przeprowadzenie porównania pośredniego będzie długość okresu leczenia/ obserwacji poszczególnych badań klinicznych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 15.5).

W przypadku badania referencyjnego [21] nie odnaleziono jego pełnotekstowej publikacji, jakkolwiek w badaniu wtórnym [72] podano, że pacjenci biorący pierwotnie udział w ww. badaniu RCT zostali włączeni do badania klinicznego [16], w związku z powyższym badanie [21] nie będzie rozpatrywane w kategorii przydatności do porównania pośredniego.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – BADANIE RCT]

Do randomizowanego badania Thomas i wsp., 2006 [1] włączono pacjentów z chorobą Parkinsona rozpoznaną *de novo* (stadium 1-2 według Hoehn/Yahr). Celem badania była ocena występowania fluktuacji motorycznych związanych ze zjawiskiem skrócenia działania leku (ang. *wearing-off phenomena*; WO) w trakcie monoterapii niesporyszowymi agonistami dopaminy. Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup, w których podawano pramipeksol w dawce 2,1 mg/dobę (n=30) lub ropinirol w dawce 15 mg/dobę (n=30). Dawki agonistów dopaminy mogły być zwiększane w czasie trwania badania, ale jednocześnie stosowanie lewodopy było zabronione do momentu zakończenia badania. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

Występowanie zjawiska *wearing-off* oceniane było przez samych pacjentów, a następnie w sposób zamaskowany potwierdzone przez badaczy w przypadku udokumentowania pogorszenia objawów motorycznych co najmniej 30% w subskali UPDRS III służącej do oceny objawów motorycznych.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; wystąpienie zjawiska *wearing-off* (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol N=25	Grupa kontrolna ropinirol N=27	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Wystąpienie przejściowego zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie ≤17 miesięcy terapii - niepotwierdzone w subskali UPDRS III	4 (16%*)	7 (25,9%*)	0,62 [0,21; 1,74]	>0,05	-
Wystąpienie zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie 24 miesięcy terapii - potwierdzone zmianą w subskali UPDRS III	8 (32%*)	10 (37%*)	0,86 [0,40; 1,80]	0,58**	-

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia zjawiska skrócenia działania leku (ang. *wearing-off*) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, zarówno w przypadku oceny ryzyka pogorszenia objawów motorycznych raportowanych przez samych pacjentów i nie osiągających wartości krytycznej w subskali UPDRS III, jak i oceny ryzyka wystąpienia zjawiska *wearing-off* definiowanego jako pogorszenie objawów ruchowych o co najmniej 30% w subskali UDPRS III.

Żaden z pacjentów nie raportował występowania dyskinez w czasie trwania badania.

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany nasilenia objawów motorycznych w subskali UPDRS III w czasie trwania terapii, w dwóch podgrupach pacjentów w zależności od występowania lub nie - fluktuacji motorycznych, w tym zjawiska *wearing-off*.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe; średnia \pm SD) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; zmiany nasilenia objawów motorycznych w subskali UPDRS III; dane z referencji [1].

Punkt końcowy		Grupa badana pramipeksol średnia \pm SD		Grupa kontrolna ropinirol średnia \pm SD		Różnica zmian [95% CI]*	Wartość p*
		baseline	24. miesiąc	baseline	24. miesiąc		
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Brak fluktuacji motorycznych	14,9 \pm 4,8 N=17	11,9 \pm 2,4 N=17	15,3 \pm 4,1 N=17	12,5 \pm 3,0 N=17	-0,20 [-1,05; 0,65]	0,64
		MD= -3,0 [-5,55; -0,45]* SD=1,30*		MD= -2,8 [-5,22; -0,38]* SD=1,23*			
	Fluktuacje typu <i>wearing-off</i>	17,8 \pm 4,0 N=8	12,0 \pm 2,1 N=8	19,1 \pm 4,5 N=10	12,7 \pm 2,7 N=10	0,60 [-0,91; 2,11]	0,44
		MD= -5,8 [-8,93; -2,67]* SD=1,60*		MD= -6,4 [-9,65; -3,15]* SD=1,66*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III, zarówno u pacjentów, u których nie obserwowano fluktuacji motorycznych w trakcie terapii, jak i w przypadku pacjentów, u których wystąpiło zjawisko *wearing-off* w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Nasilenie objawów motorycznych raportowanych w fazie „on” ulegało istotnemu pogorszeniu w czasie trwania badania w obu porównywanych grupach, niezależnie od zastosowanego leczenia ($p < 0,001$). Nie wykazano także zależności pomiędzy pogorszeniem oceny w skali UPDRS III, a występowaniem lub nie - zjawiska „*wearing-off*”.

Ponadto, średnia punktacja w skali UPDRS różniła się pomiędzy pacjentami wymagającymi lub nie – zwiększenia dawkowania ocenianych agonistów dopaminy po upływie pierwszych 3 miesięcy terapii ($p=0,03$), niemniej nasilenie objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III ulegało pogorszeniu w czasie trwania badania niezależnie od zastosowanej dawki leków.

W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie interakcji pomiędzy pogorszeniem objawów motorycznych, a zastosowanymi dawkami obu agonistów dopaminy.

5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA LUB TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – BADANIE NON-RCT]

Do prospektywnego badania przeprowadzonego bez randomizacji [41] włączono 515 pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania, bez demencji, zaburzeń poznawczych oraz z objawami motorycznymi dobrze kontrolowanymi za pomocą odpowiednio dobranych leków dopaminergicznych. Celem badania było oszacowanie wpływu agonistów dopaminy na zmiany nasilenia afektywnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, które często występują w przebiegu choroby Parkinsona. Pacjenci zostali przydzieleni do grup otrzymujących: pramipeksol w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą ($n=250$), ropinirol w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą ($n=150$) lub lewodopę w monoterapii. Grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym i klinicznym. Średnie dobowe dawki pramipeksolu i ropinirolu wynosiły odpowiednio: $1,59 \pm 0,7$ mg oraz $8,17 \pm 5,3$ mg.

Częstość i nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych oceniano za pomocą skali *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) obejmującej analizę 10 domen: urojenia, halucynacje, dysforia/depresja, niepokój, pobudzenie/agresja, euforia/poniesienie nastroju, apatia/obojętność, rozhamowanie, drażliwość, nienormalne zachowania motoryczne.

Analiza *post-hoc* wskazała na istotnie statystycznie mniejsze nasilenie łącznych zaburzeń neuropsychiatrycznych ocenianych w skali NPI w wyniku stosowania pramipeksolu względem ropinirolu ($17,24 \pm 11$ vs $20,89 \pm 13$; $p=0,015$). Liczba punktów określająca nasilenie apatii była również mniejsza w przypadku terapii pramipeksolem niż w grupie chorych stosujących ropinirol, niemniej raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($1,01 \pm 1,7$ vs $1,54 \pm 2,3$; $p=0,06$).

Analiza częstości objawów apatii o istotnym klinicznie znaczeniu (liczba punktów ≥ 4) wykazała, że stosowanie pramipeksolu wiązało się z istotnie klinicznie mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnej apatii niż w przypadku terapii ropinirolem (11,2% vs 20,3%; $p=0,002$).

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; wystąpienie istotnych klinicznie (≥ 4 punkty) zaburzeń neuropsychiatrycznych; dane z referencji [41].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol N=250	Grupa kontrolna ropinirol N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI] *
Objawy neuropsychiatryczne, łącznie	163* (65,2%)	104* (69,3%)	0,94 [0,82; 1,09]	>0,05	-
Apatia	28* (11,2%)	30* (20,3%)	0,56 [0,35; 0,90]	0,002**	12 [6; 62]
Pobudzenie	12* (4,8%)	12* (8,0%)	0,60 [0,28; 1,28]	>0,05	-
Halucynacje	11* (4,4%)	13* (8,7%)	0,51 [0,24; 1,09]	>0,05	-
Niepokój	73* (29,2%)	53* (35,3%)	0,83 [0,62; 1,11]	>0,05	-
Rozhamowanie	81* (32,4%)	51* (34%)	0,95 [0,72; 1,27]	>0,05	-
Nienormalne zachowania motoryczne	6* (2,4%)	9* (6%)	0,40 [0,15; 1,06]	>0,05	-
Urojenia	10* (4%)	6* (4%)	1,00 [0,39; 2,61]	>0,05	-
Depresja	44* (17,6%)	33* (22%)	0,80 [0,54; 1,20]	>0,05	-
Euforia	7* (2,8%)	3* (2%)	1,40 [0,40; 4,94]	>0,05	-
Drażliwość	36* (14,4%)	23* (15,3%)	0,94 [0,58; 1,52]	>0,05	-

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: brak danych. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wyniki podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia klinicznie istotnej apatii (parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podawanie pramipeksolu zamiast ropinirolu dwunastu pacjentom wiąże się uniknięciem klinicznie istotnej apatii dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w założonym okresie obserwacji),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek, klinicznie istotnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym: pobudzenia, halucynacji, urojeń, niepokoju, rozhamowania, depresji, euforii, drażliwości lub nienormalnych zachowań motorycznych.

5.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – BADANIE RCT]

W fazie zwiększania dawek pramipeksolu i ropinirolu (faza titracji) z udziału w badaniu [1] wycofanych zostało łącznie 8 pacjentów; 6 chorych z powodu wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych oraz 2 chorych – z powodu wystąpienia nadmiernej senności w ciągu dnia.

Tabela 5. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol N=30	Grupa kontrolna ropinirol N=30	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95%CI]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	5 (16,7%*)	3 (10%*)	1,67 [0,48; 5,92]	>0,05	-

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 24 miesiące. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu (zaprzestania terapii) z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

W fazie leczenia podtrzymującego, łącznie 6 pacjentów raportowało występowanie senności po posiłkach, jakkolwiek w ocenie badaczy zdarzenia te nie stanowiły przeszkody w kontynuacji terapii.

5.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3] (pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę vs placebo)

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na brak wspólnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników liczbowych w zakresie zmian nasilenia objawów ocenianych w skali UPDRS w poszczególnych badaniach klinicznych ([2] – bezwzględne wartości zmian w subskali UPDRS II oraz subskali UPDRS III, [3] – bezwzględna wartość różnicy zmian (95% CI) w całkowitej skali UPDRS (*Total*), [24] – procentowe wartości zmian w subskali UPDRS III przedstawione graficznie).

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [7] (pramipeksol 1,0-1,5 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę vs placebo)

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na brak wspólnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników liczbowych w zakresie zmian nasilenia objawów ocenianych w skali UPDRS w poszczególnych badaniach klinicznych ([7] – bezwzględna wartość

różnicy zmian (95% CI) w poszczególnych subskalach UPDRS, [24] – procentowe wartości zmian w subskali UPDRS III przedstawione graficznie).

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [5] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [22] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; średnia zmiana nasilenia objawów motorycznych w subskali UPDRS III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [5], [22].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-5,9 \pm 0,8 (SE) SD=8,04* N=101 [5]	-2,7 \pm 1,0 (SE) SD=7,07* N=50 [5]	17,7 \pm 9,5 » 17,9 \pm 10,5 MD=0,20 [-2,20; 2,60]* SD=1,22* N=125 [22]	17,9 \pm 8,8 » 13,4 \pm 9,5 MD= -4,5 [-6,86; -2,14]* SD=1,20* N=116 [22]
Wynik porównania pośredniego	WMD= 1,50; 95% CI: -19,75; 22,75; p=0,89*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 18-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/ duża poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [5], [22].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	49* (48,0%) N=101 [5]	8* (16,0%) N=50 [5]	15* (12%) N=125 [22]	38* (33%) N=116 [22]
Wynik porównania pośredniego	RB=1,11; 95% CI: 0,47; 2,62; p=0,81* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 18-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 37 tygodni w badaniu [25] i 39 tygodni w badaniu [26] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii; dane z referencji [4], [6], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	1 (0,6%) N=164 [4]	7 (4%) N=171 [4]	22 (18,8%*) N=117 [25]	8 (3,5%*) N=227 [25]
	2 (0,9%*) N=213 [6]	4 (3,9%*) N=103 [6]	74 (36,8%*) N=201 [26]	26 (12,9%*) N=201 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,71; 95% CI: 0,17; 2,98; p=0,64* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 31-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia ± SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III (suma punktów) w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III	-8,7 (-10,1; -7,4) SD=0,69* N=207 [6]	-1,2 (-3,1; 0,6) SD=0,94* N=103 [6]	-2,2 ± 10,2 N=117 [25]	-11,0 ± 10,5 N=227 [25]
			0,38 ± 0,73 (SE) SD=10,3* N=199 [26]	-5,2 ± 0,78 (SE) SD=11,0* N=199 [26]
Wynik porównania pośredniego	WMD= -0,26; 95% CI: -20,97; 20,44; p=0,98*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 33-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III (ocena łączna - UPDRS II+III) w okresie obserwacji wynoszącym 33-39 tygodni.

W powyższym porównaniu nie uwzględniono wyników z badania [4] ze względu na sposób przedstawienia wyników (bezwzględne wartości początkowe i końcowe nasilenia objawów w subskali UPDRS II oraz oddzielnie w subskali UPDRS III).

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia objawów o $\geq 20\%$ w subskali UPDRS II+III	132* (63,8%) N=207 [6]	36* (35,0%) N=103 [6]	35* (30%) N=117 [25]	154* (68%) N=227 [25]
			50* (25%) N=201 [26]	103* (51%) N=201 [26]
Wynik porównania pośredniego	RB=0,85; 95% CI: 0,60; 1,20; p=0,35* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 33-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia objawów o co najmniej o 20% w skalach UPDRS II+III w okresie obserwacji wynoszącym 33-39 tygodni.

5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3] (pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę vs placebo).

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [2], [3], [24].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	28 (100%) N=28 [2]	27 (100%) N=27 [2]	15* (68,2%) N=22 [24]	35* (85,4%) N=41 [24]
	47 (87,0%) N=54 [3]	40 (78,4%) N=51 [3]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,81; 95% CI: 0,59; 1,11; p=0,20* [fixed effects inverse variance model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 9-12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9-12 tygodni.

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; działania niepożądane raportowane przez >10% pacjentów w każdej z grup; dane z referencji [2], [3], [24].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zawroty głowy	12 (42,9%) N=28 [2]	8 (29,6%) N= 27 [2]	2 (9,1%) N=22 [24]	14 (34,1%) N=41 [24]
	9 (16,7%) N=54 [3]	10 (19,6%) N=51 [3]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,30; 95% CI: 0,07; 1,35; p=0,12* [random effects model]			
Nudności	6 (21,4%) N=28 [2]	4 (14,8%) N=27 [2]	2 (9,1%) N=22 [24]	28 (68,3%) N=41 [24]
	12 (22,2%) N=54 [3]	5 (9,8%) N=51 [3]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,25; 95% CI: 0,05; 1,16; p=0,076* [fixed effects inverse variance model]			
Senność	17 (31,5%) N=54 [3]	7 (13,7%) N=51 [3]	0 (0,0%) N=22 [24]	23 (29,3%) N=41 [24]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,09; 95% CI: 0,01; 1,57; p=0,098* [fixed effects inverse variance model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 9-12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności lub senność w okresie obserwacji wynoszącym 9-12 tygodni.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [5] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobe** vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [22] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobe** vs placebo).

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [5], [22].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	81 (76,8%) N=103 [5]	35 (70,0%) N=50 [5]	113 (90,4%*) N=125 [22]	111 (95,7%*) N=116 [22]

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego	RR=1,06; 95% CI: 0,85; 1,32; p=0,59* [fixed effects inverse variance model]			
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	8 (7,8%) N=103 [5]	2 (4,0%) N=50 [5]	13 (10,4%*) N=125 [22]	27 (23,3%*) N=116 [22]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,87; 95% CI: 0,17; 4,43; p=0,86* [fixed effects inverse variance model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 18-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie.

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; działania niepożądane raportowane przez >5% (dane z referencji [5]) lub >10% (dane z referencji [22]) pacjentów w każdej z grup.

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Nudności	22 (21,4%) N=103 [5]	2 (4,0%) N=50 [5]	27 (21,6%) N=125 [22]	61 (52,6%) N=116 [22]
Wynik porównania pośredniego	RR=2,19; 95% CI: 0,51; 9,42; p=0,29* [random effects model]			
Senność	34 (33,0%) N=103 [5]	7 (14,0%) N=50 [5]	6 (4,8%) N=125 [22]	42 (36,2%) N=116 [22]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,31; 95% CI: 0,10; 0,94; p=0,039* [random effects model]			
Zaparcie	16 (15,5%) N=103 [5]	0 (0,0%) N=50 [5]	8 (6,4%) N=125 [22]	12 (10,3%) N=116 [22]
Wynik porównania pośredniego	RR=10,01; 95% CI: 0,54; 186,07; p=0,12* [fixed effects inverse variance model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 18-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności i zaparcie w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 37 tygodni w badaniu [25] i 39 tygodni w badaniu [26] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [4], [6], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	156* (95%) N=164 [4]	156* (91%) N=171 [4]	164 (81%) N=203 [26]	184 (91%) N=202 [26]
	172 (80,8) N=213 [6]	80 (77,7%) N=103 [6]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,92; 95% CI: 0,84; 1,02; p=0,106* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Wycofanie z badania z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych	18 (11%*) N=164 [4]	8 (4,7%*) N=171 [4]	6* (5%) N=118 [25]	30* (13%) N=228 [25]
	20 (9,4%) N=213 [6]	4 (3,9%) N=103 [6]	17 (8%) N=203 [26]	48 (24%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,86; 95% CI: 0,39; 1,86; p=0,697* [<i>random effects model</i>]			
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	11 (5,2%) N=213 [6]	4 (3,9%) N=103 [6]	9* (8%) N=118 [25]	30* (13%) N=228 [25]
			12 (5,9%*) N=203 [26]	17 (8,4%*) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,85; 95% CI: 0,25; 2,90; p=0,79* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 31-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; działania niepożądane raportowane przez pacjentów; dane z referencji [4], [6], [25], [26].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zawroty głowy	25 (11,7%) N=213 [6]	7 (6,8%) N=103 [6]	12* (10%) N=118 [25]	39* (17%) N=228 [25]
			17 (8%) N=203 [26]	43 (21%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,81; 95% CI: 0,33; 1,99; p=0,65* [<i>random effects model</i>]			
Nudności	64* (39,0%) N=164 [4]	35* (20,5%) N=171 [4]	19* (16%) N=118 [25]	82* (36%) N=228 [25]
	51 (23,9%) N=213 [6]	9 (8,7%) N=103 [6]	21 (10%) N=203 [26]	70 (35%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,75; 95% CI: 0,46; 1,25; p=0,27* [<i>random effects model</i>]			

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Senność	30* (18,3%) N=164 [4]	15* (8,8%) N=171 [4]	24* (20%) N=118 [25]	64* (28%) N=228 [25]
	70 (32,9%) N=213 [6]	15 (14,6%) N=103 [6]	17 (8%) N=203 [26]	63 (31%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,97; 95% CI: 0,34; 2,76; p=0,96* [random effects model]			
Zaparcie	29* (17,7%) N=164 [4]	30* (17,7%) N=171 [4]	5* (4%) N=118 [25]	21* (9%) N=228 [25]
	25 (11,7%) N=213 [6]	2 (1,9%) N=103 [6]	7 (3%) N=203 [26]	13 (6%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,08; 95% CI: 0,17; 6,90; p=0,936* [random effects model]			
Zmęczenie	24* (14,6%) N=164 [4]	15* (8,8%) N=171 [4]	4 (2%) N=203 [26]	19 (9%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,35; 95% CI: 0,10; 1,19; p=0,092* [random effects model]			
Obrzęki obwodowe	13* (7,9%) N=164 [4]	6* (3,5%) N=171 [4]	3 (2%) N=203 [26]	10 (5%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,67; 95% CI: 0,14; 3,30; p=0,6265* [random effects model]			
Bezsenność	42* (25,6%) N=164 [4]	22* (12,9%) N=171 [4]	6* (5%) N=118 [25]	14* (6%) N=228 [25]
			2 (1%) N=203 [26]	9 (5%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,98; 95% CI: 0,26; 3,78; p=0,979* [random effects model]			
Wymioty	3* (1,8%) N=164 [4]	8* (4,7%) N=171 [4]	4* (3%) N=118 [25]	25* (11%) N=228 [25]
			0 (0%) N=203 [26]	10 (5%) N=202 [26]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,10; 95% CI: 0,02; 0,49; p=0,005* [fixed effects inverse variance model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 31-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, zaparcie, zmęczenie, obrzęki obwodowe lub bezsenność w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

5.6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNIANIU DO ROPINIROLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 10 tygodni w badaniu [19], 11 tygodni w badaniach [12], [15], 12 tygodni w badaniu [14] (**pramipeksol 0,2-5,0 mg/dobę** vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [27] (**ropinirol 1,0-8,0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [14], [27].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	0 (0,0%) N=102 [14]	1 (0,9%) N=108 [14]	2 (8,7%*) N=23 [27]	1 (4,3%*) N=23 [27]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,71; 95% CI: 0,01; 36,63; p=0,863* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/duża poprawa/poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [14], [27].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Odpowiedź na leczenia; poprawa w skali CGI	63 (61,8%) N=102 [14]	30 (28,0%) N=107 [14]	8* (35%) N=23 [27]	18* (78%) N=23 [27]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,98; 95% CI: 0,49; 1,95; p=0,952* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodnie.

W badaniu [14] zastosowano 5 stopniową skalę *Clinical Global Impression on Efficacy* zawierającą kategorie: znaczna skuteczność, skuteczność, umiarkowana skuteczność, brak skuteczności, efekt niepożądany – poprawę stanu klinicznego definiowano jako wykazanie znacznej skuteczności/ skuteczności; w badaniu [27] zastosowano 5 stopniową skalę *Clinical Global Evaluation of Response*: 1-znaczna poprawa, 2-umiarkowana poprawa, 3-brak zmian, 4-umiarkowane pogorszenie, 5-znaczne pogorszenie.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [14] (**pramipeksol 0,25-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (**ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe; średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II oraz subskali III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [14], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-3,98 \pm 3,99 N=102 [14]	-2,03 \pm 3,35 N=107 [14]	-1,0 \pm 3,2 N=120 [29]	-2,7 \pm 4,0 N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	WMD= -0,25; 95% CI: -14,57; 14,07; p=0,973*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-11,77 \pm 10,42 N=102 [14]	-5,55 \pm 8,08 N=107 [14]	-4,5 \pm 7,9 N=120 [29]	-9,5 \pm 8,7 N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	WMD= -1,22; 95% CI: -35,84; 33,40; p=0,945*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 12-16 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie redukcji nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 12-16 tygodni.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (**ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [20], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	0 (0,0%) N=175 [20]	3 (1,7%*) N=178 [20]	2 (1,6%*) N=122 [29]	1 (0,8%*) N=121 [29]

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego	RR=0,29; 95% CI: 0,01; 12,88; p=0,521* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 16-18 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiany nasilenia objawów ocenianych w subskali UPDRS II oraz UPDRS III; dane z referencji [20], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-3,6 (<i>on/off</i>) N=172 [20]	-1,9 (<i>on/off</i>) N=174 [20]	-1,0 ± 3,2 N=120 [29]	-2,7 ± 4,0 N=121 [29]
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-9,2 (<i>on</i>) N=172 [20]	-4,3 (<i>on</i>) N=174 [20]	-4,5 ± 7,9 N=120 [29]	-9,5 ± 8,7 N=121 [29]

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 16-18 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wykonanie porównania pośredniego w zakresie zmian nasilenia objawów motorycznych (UPDRS III) i nasilenia zaburzeń aktywności dnia codziennego (UPDRS II) było niemożliwe ze względu na brak w publikacji [20] danych dotyczących wartości SD, SE lub 95% CI dla średniej zmiany punktów.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [20], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Odpowiedź na leczeniu; poprawa w skali CGI	88* (52,1%) N=169 [20]	56* (32,7%) N=171 [20]	34* (28,3%) N=120 [29]	67* (55,0%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RB=0,77; 95% CI: 0,50; 1,17; p=0,218* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 16-18 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 23 tygodnie w badaniu [18] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobe** vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobe** vs placebo).

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [18], [28].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	3 (1,5%*) N=200 [18]	7 (7%*) N=100 [18]	8 (14,8%) N=54 [28]	4 (4,2%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,75; 95% CI: 0,13; 4,39; p=0,753* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 23-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobe** vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobe** vs placebo).

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [20], [28].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	88* (52,1%) N=169 [20]	56* (32,7%) N=171 [20]	17* (32,1%) N=54 [28]	56* (58,5%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RB=0,85; 95% CI: 0,52; 1,40; p=0,522* [fixed effects inverse variance model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 18-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni w badaniu [13] (pramipeksol **0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 39 tygodni w badaniu [30] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę** vs placebo).

Ze względu na brak w publikacji [13] danych liczbowych przedstawionych w formie umożliwiającej ich wykorzystanie do koniecznych obliczeń arytmetycznych, do porównania pośredniego z wynikami badania [30] wykorzystano dodatkowo wyniki z badań RCT [16], [17], w których okres obserwacji wynosił 31 tygodni (pramipeksol **0,375-4,5 mg/dobę**).

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [17], [30].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	1 (0,6%*) N=180 [17]	24 (13,1%*) N=183 [17]	31 (10%) N=305 [30]	10 (3%) N=303 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,13; 95% CI: 0,02; 1,07; p=0,058* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 31-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II oraz UPDRS III; dane z referencji [13], [16], [17], [30].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-2,5% N=79 [13]	-0,5% N=83 [13]	-1,51 N=299 [30]	-3,45 N=297 [30]
	22% poprawa [16]	4% poprawa [16]		
	-4,3 ± 4,6 N=174 [17]	-1,80 ± 4,2 N=180 [17]		

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-6,0% (on) N=79 [13]	-2,0% (on) N=83 [13]	-3,05 N=305 [30]	-9,58 N=302 [30]
	25% poprawa [16]	12% poprawa [16]		
	-10,3 ± 12,0 (on) N=174 [17]	-4,43 ± 11,1 (on) N=180 [17]		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 31-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wykonanie porównania pośredniego w zakresie zmian nasilenia objawów motorycznych (UPDRS III) i nasilenia zaburzeń aktywności dnia codziennego (UPDRS II) na podstawie wyników badania [17] i badania [30] było niemożliwe ze względu na brak w publikacji [30] danych dotyczących wartości SD, SE lub 95% CI dla średniej zmiany punktów.

5.7. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 10 tygodni w badaniu [19], 11 tygodni w badaniach [12], [15], 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 2,0-5,0 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [27] (ropinirol 1,0-8,0 mg/dobę vs placebo).

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	32 (89%) N=36 [12]	25 (76%) N=33 [12]	18 (78%) N=23 [27]	21 (91%) N=23 [27]
	87 (85,3%) N=102 [14]	83 (76,9%) N=108 [14]		
	27 (79%) N=34 [15]	32 (73%) N=44 [15]		
	3* (2,9%) N=109 [19]	10* (27,3%) N=35 [19]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,94; 95% CI: 0,72; 1,24; p=0,673* [fixed effects inverse variance model]			
Wycofanie z badania z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych	8 (7,8%) N=102 [14]	8 (7,4%) N=108 [14]	4 (17,4%*) N=23 [27]	1 (4,3%*) N=23 [27]
	3 (9%) N=34 [15]	5 (11%) N=44 [15]		
Wynik porównania pośredniego	RR=3,83; 95% CI: 0,40; 36,38; p=0,242* [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 10-12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 10-12 tygodni.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zawroty głowy	8 (22,2%) N=36 [12]	3 (9,1%) N=33 [12]	7 (30%) N=23 [27]	9 (39%) N=23 [27]
	18 (17,6%) N=102 [14]	14 (13,0%) N=108 [14]		
	1* (2,9%) N=34 [15]	12* (27,3%) N=44 [15]		
	19 (17,4%) N=109 [19]	4 (11,4%) N=35 [19]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,90; 95% CI: 0,28; 2,89; p=0,859* [random effects model]			
Senność	2 (5,6%) N=36 [12]	0 (0,0%) N=33 [12]	2 (9%) N=23 [27]	6 (26%) N=23 [27]
	15 (14,7%) N=102 [14]	14 (13,0%) N=108 [14]		
	2* (5,9%) N=34 [15]	4* (9,1%) N=44 [15]		
	14 (12,8%) N=109 [19]	1 (2,9%) N=35 [19]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,42; 95% CI: 0,08; 2,08; p=0,286* [fixed effects inverse variance model]			
Ból głowy	3 (8,3%) N=36 [12]	0 (0,0%) N=33 [12]	2 (9%) N=23 [27]	5 (22%) N=23 [27]
	12 (11,8%) N=102 [14]	10 (9,3%) N=108 [14]		
	2* (5,9%) N=34 [15]	8* (18,2%) N=44 [15]		
	13 (11,9%) N=109 [19]	5 (14,3%) N=35 [19]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,38; 95% CI: 0,07; 2,04; p=0,257* [random effects model]			
Nudności	7 (19,4%) N=36 [12]	5 (15,2%) N=33 [12]	3 (13%) N=23 [27]	7 (30%) N=23 [27]
	24 (23,5%) N=102 [14]	24 (22,2%) N=108 [14]		
	3* (8,8%) N=34 [15]	3* (6,8%) N=44 [15]		
	13 (11,9%) N=109 [19]	2 (5,7%) N=35 [19]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,50; 95% CI: 0,14; 1,82; p=0,295* [fixed effects inverse variance model]			
Astenia	10 (9,2%) N=109 [19]	6 (17,1%) N=35 [19]	4 (17%) N=23 [27]	2 (9%) N=23 [27]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,07; 95% CI: 0,17; 6,81; p=0,943* [fixed effects inverse variance model]			
Hipotonia ortostatyczna	7 (19,4%) N=36 [12]	3 (9,1%) N=33 [12]	1 (4%) N=23 [27]	4 (17%) N=23 [27]

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
	3* (8,8%) N=34 [15]	1* (2,3%) N=44 [15]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,62; 95% CI: 0,06; 6,71; p=0,693* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Splątanie	8 (7,3%) N=109 [19]	0 (0,0%) N=35 [19]	1 (4%) N=23 [27]	1 (4%) N=23 [27]
Wynik porównania pośredniego	RR=5,56; 95% CI: 0,11; 279,56; p=0,3905* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Wymioty	11 (10,8%) N=102 [14]	3 (2,8%) N=108 [14]	0 (0,0%) N=23 [27]	3 (13%) N=23 [27]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,55; 95% CI: 0,02; 13,14; p=0,715* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Ból brzucha	0 (0,0%) N=36 [12]	3 (9,1%) N=33 [12]	3 (13%) N=23 [27]	3 (13%) N=23 [27]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,13; 95% CI: 0,00; 3,51; p=0,226* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Dyskinezy	2 (5,6%) N=36 [12]	2 (6,1%) N=33 [12]	5 (22%) N=23 [27]	8 (35%) N=23 [27]
	16 (15,7%) N=102 [14]	6 (5,6%) N=108 [14]		
	5* (14,7%) N=34 [15]	2* (4,5%) N=44 [15]		
	23 (21,1%) N=109 [19]	4 (11,4%) N=35 [19]		
Wynik porównania pośredniego	RR=1,40; 95% CI: 0,46; 4,28; p=0,560* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 10-12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, senność, ból głowy, nudności, astenia, hipotonia ortostaticzna, splątanie, wymioty, ból brzucha lub dyskinezy w okresie obserwacji wynoszącym 10-12 tygodni.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (**pramipeksol 0.375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (**ropinirol 0.75-15.0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [20], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	112 (64,0%) N=175 [20]	99 (55,6%) N=178 [20]	80 (65,6%) N=122 [29]	102 (84,3%) N=121 [29]

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego	RR=0,90; 95% CI: 0,71; 1,12; p=0,341* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	8 (4,6%) N=175 [20]	7 (3,9%) N=178 [20]	14 (%) N=122 [29]	13 (%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,24; 95% CI: 0,37; 4,21; p=0,728* [<i>random effects model</i>]			
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	7 (4,0%) N=175 [20]	6 (3,4%) N=178 [20]	3 (%) N=122 [29]	6 (%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,59; 95% CI: 0,10; 3,33; p=0,549** [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 16-18 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [20], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zawroty głowy	18 (10,3%) N=175 [20]	9 (5,1%) N=178 [20]	10 (8,2%) N=122 [29]	7 (5,8%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=2,88; 95% CI: 0,86; 9,68; p=0,087* [<i>random effects model</i>]			
Nudności	20 (11,4%) N=175 [20]	18 (10,1%) N=178 [20]	14 (11,5%) N=122 [29]	30 (24,8%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,52; 95% CI: 0,23; 1,21; p=0,129* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Senność	24 (13,7%) N=175 [20]	24 (13,5%) N=178 [20]	10 (8,2%) N=122 [29]	15 (12,4%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,67; 95% CI: 0,27; 1,69; p=0,400* [<i>random effects model</i>]			
Ból głowy	7 (4,0%) N=175 [20]	5 (2,8%) N=178 [20]	5 (4,1%) N=122 [29]	9 (7,4%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,78; 95% CI: 0,17; 3,70; p=0,759* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Dyskinezy	32 (18,3%) N=175 [20]	14 (7,9%) N=178 [20]	2 (1,6%) N=122 [29]	14 (11,6%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,33; 95% CI: 0,07; 1,59; p=0,167* [<i>random effects model</i>]			
Wymioty	10 (5,7%) N=175 [20]	5 (2,8%) N=178 [20]	4 (3,3%) N=122 [29]	7 (5,8%) N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,15; 95% CI: 0,23; 5,70; p=0,8615* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Halucynacje	9 (5,1%)	1 (0,6%)	2 (1,6%)	12 (9,9%)

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
	N=175 [20]	N=178 [20]	N=122 [29]	N=121 [29]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,51; 95% CI: 0,12; 19,00; p=0,748* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 16-18 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, ból głowy, dyskinezy, wymioty lub halucynacje w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni.**

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 23 tygodnie w badaniu [18] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [18], [28].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	14 (7%) N=201 [18]	6 (6%) N=101 [18]	9 (16,7%) N=54 [28]	15 (15,8%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,11; 95% CI: 0,34; 3,67; p=0,863* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 23-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie.**

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [18], [28].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zawroty głowy	20 (10%) N=201 [18]	4 (4%) N=101 [18]	6 (11,1%) N=54 [28]	19 (20,0%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,40; 95% CI: 0,36; 5,39; p=0,629* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Nudności	26 (13%) N=201 [18]	11 (11%) N=101 [18]	6 (11,1%) N=54 [28]	19 (20,0%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,66; 95% CI: 0,22; 1,95; p=0,451* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Senność	24 (12%) N=201 [18]	8 (8%) N=101 [18]	6 (11,1%) N=54 [28]	18 (18,9%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,88; 95% CI: 0,28; 2,80; p=0,834* [<i>random effects model</i>]			
Dyskinezy	31 (15%) N=201 [18]	3 (3%) N=101 [18]	7 (13,0%) N=54 [28]	32 (33,7%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=2,00; 95% CI: 0,50; 7,94; p=0,3255* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Hipotonia ortostatyczna	10 (5%) N=201 [18]	5 (5%) N=101 [18]	10 (18,5%) N=54 [28]	16 (16,8%) N=95 [28]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,11; 95% CI: 0,31; 3,93; p=0,877* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 23-24 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, dyskinezy lub hipotonia ortostatyczna w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni w badaniu [13] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 39 tygodni w badaniu [30] (**ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [13], [30].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	79 (99%) N=80 [13]	77 (93%) N=83 [13]	210 *(67%) N=314 [30]	220* (71%) N=310 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,00; 95% CI: 0,89; 1,14; p=0,961* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	16 (20%) N=80 [13]	33 (40%) N=83 [13]	24 (8%) N=314 [30]	29 (9%) N=310 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,41; 95% CI: 0,20; 0,85; p=0,0167* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 36-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [13], [30].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna ropinirol
		placebo	placebo	
Zawroty głowy	26 (33%) N=80 [13]	17 (21%) N=83 [13]	13 (4,1%) N=314 [30]	35 (11,3%) N=310 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,58; 95% CI: 0,26; 1,31; p=0,191* [<i>random effects model</i>]			
Nudności	29 (36%) N=80 [13]	21 (25%) N=83 [13]	26 (8,3%) N=314 [30]	44 (14,2%) N=310 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,84; 95% CI: 0,43; 1,61; p=0,593* [<i>random effects model</i>]			
Dyskinezy	32 (40%) N=80 [13]	22 (27%) N=83 [13]	9 (2,9%) N=314 [30]	22 (7,1%) N=310 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,61; 95% CI: 0,25; 1,47; p=0,271* [<i>random effects model</i>]			
Halucynacje	11 (14%) N=80 [13]	11 (13%) N=83 [13]	6 (1,9%) N=314 [30]	10 (3,2%) N=310 [30]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,61; 95% CI: 0,17; 2,18; p=0,451* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 36-39 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, dyskinezy lub halucynacje w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni.

5.8. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO ROPINIROLU

W ramach analizy uwzględniono jedno odnalezione badanie kliniczne z randomizacją [1] bezpośrednio porównujące skuteczność pramipeksolu względem ropinirolu (w monoterapii) w zakresie oceny występowania fluktuacji motorycznych związanych ze zjawiskiem skrócenia działania leku (ang. *wearing-off phenomena*; WO) u pacjentów z chorobą Parkinsona rozpoznaną *de novo*. Omówiono ponadto wyniki jednego prospektywnego badania klinicznego bez randomizacji, w którym bezpośrednio porównywano wpływ pramipeksolu i ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą [bez wyodrębnienia podgrup]) na występowanie i/lub nasilenie afektywnych zaburzeń

neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania (bez współistniejącej demencji i zaburzeń poznawczych) [41].

Dodatkowo, rozpatrywano możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w oparciu o 7 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7], [9]¹ oraz 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania ropinirolu z placebo [22]-[23], [24], [25], [26] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a). Ze względu na brak wspólnych punktów końcowych lub/i różnice w sposobie przedstawienia wyników liczbowych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych na podstawie badań: [2], [3] vs. [24] oraz [7] vs. [24]. Rozpatrywano także możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o wyniki 5 badań RCT bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą (pacjenci we wczesnym stadium choroby; 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [9]¹, [10], [11], 9 badań RCT bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą (pacjenci w zaawansowanym stadium choroby; 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] oraz 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące ropinirol z placebo w skojarzeniu z lewodopą pacjentom w zaawansowanym stadium choroby (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [28], [29], [30] lub w stadium wczesnym/umiarkowanym (stadium 1-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [27]. Przeprowadzenie porównania pośredniego w przypadku badań [9] oraz [27], do których włączono pacjentów w stadium zaawansowania 1-4 według Hoehn&Yahr'a, było przeciwwskazane, ponieważ pacjenci włączeni do badania [9] musieli wykazywać dobrą odpowiedź na równoczesne leczenie lewodopą, a chorzy z badania [27] wykazywali fluktuacje motoryczne indukowane stosowaniem lewodopy. W analizie możliwości wykonania porównań pośrednich nie uwzględniono badania [21], ponieważ nie odnaleziono jego pełnotekstowej publikacji, a w badaniu wtórnym [72] podano, że pacjenci biorący pierwotnie udział w ww. badaniu RCT zostali włączeni do badania klinicznego [16].

Ostatecznie, przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu (monoterapia) było możliwe dla:

- okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [5] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [22] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 37 tygodni w badaniu [25] i 39 tygodni w badaniu [26] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).

¹ W badaniu [9] uwzględniono pacjentów w stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego pramipeksolu względem ropinirolu (monoterapia) było możliwe dla:

- okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3] (pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [5] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [22] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 37 tygodni w badaniu [25] i 39 tygodni w badaniu [26] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu, stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, było możliwe dla:

- okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 0,2-5,0 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [27] (ropinirol 1,0-8,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 0,25-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę vs placebo), dla okresu obserwacji wynoszącego 23 tygodnie w badaniu [18] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo), dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni w badaniu [13]² (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 39 tygodni w badaniu [30] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego pramipeksolu względem ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą było możliwe dla:

- dla okresu obserwacji wynoszącego 10 tygodni w badaniu [19], 11 tygodni w badaniach [12], [15], 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 2,0-5,0 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [27] (ropinirol 1,0-8,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę vs placebo),
- okresu obserwacji wynoszącego 23 tygodnie w badaniu [18] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo),

² Ze względu na brak w publikacji [13] danych liczbowych przedstawionych w formie umożliwiającej ich wykorzystanie do koniecznych obliczeń arytmetycznych, do porównania pośredniego z wynikami badania [30] wykorzystano dodatkowo wyniki z badań RCT [16], [17], w których okres obserwacji wynosił 31 tygodni (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę).

- okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni w badaniu [13] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 39 tygodni w badaniu [30] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).

Przeprowadzona analiza wykazała, że u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona pramipeksol (stosowany w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą) wykazuje skuteczność porównywalną do ropinirolu (stosowanego odpowiednio w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą) pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (wystąpienie zjawiska *wearing-off*, zmiana nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III, wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa stanu klinicznego w skali CGI lub jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych, ryzyko wycofania z badania z powodu braku skuteczności, zmiany nasilenia objawów ocenianych w subskali UPDRS II + III, zmiana nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II) w okresie obserwacji wynoszącym od 18 tygodni do 24 miesięcy. Dodatkowo, wyniki badania kohortowego wykazały, że stosowanie pramipeksolu w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnej apatii w porównaniu do terapii ropinirolem u pacjentów z chorobą Parkinsona bez demencji i zaburzeń poznawczych (jakkolwiek różnica pomiędzy grupami w zakresie nasilenia objawów apatii w analizie *post-hoc* nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej). W zakresie częstości występowania pozostałych analizowanych, istotnych klinicznie zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak: pobudzenie, halucynacje, niepokój, rozhamowanie, nienormalne zachowania motoryczne, urojenia, depresja, euforia i drażliwość, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią pramipeksolem i ropinirolem.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że pramipeksol (stosowany w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą), jest również bezpieczny jak ropinirol (stosowany odpowiednio w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą) pod względem większości analizowanych punktów końcowych (wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych - łącznie, wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane). Wykazano jednak, że stosowanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (monoterapia) wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie, mniejszym ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni. Dodatkowo, stosowanie pramipeksolu w porównaniu do ropinirolu (w skojarzeniu z lewodopą) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni.

Podsumowując, pramipeksol stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium charakteryzuje się porównywalną do ropinirolu skutecznością kliniczną (jakkolwiek stosowanie

pramipeksolu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów klinicznie istotnej apatii), a także zbliżonym profilem bezpieczeństwa, niemniej w zakresie ryzyka wystąpienia senności, wymiotów i wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji wykazano przewagę stosowania pramipeksolu.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU (PRODUKT LECZNICZY HITOFF®) W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pramipeksolu względem drugiego z komparatorów tj. pirybedylu. W związku z powyższym konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu i pirybedylu, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

W trakcie wyszukiwania badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego zidentyfikowano badania, w których bezpośrednio porównywano pramipeksol i pirybedyl z placebo, a także z bromokryptyną, zatem rozważanym komparatorem wspólnym będzie placebo lub bromokryptyna. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań dotyczących bezpośredniego porównania pramipeksolu lub pirybedylu z placebo (szczegóły - patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 15.5).

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu oraz pirybedylu stosowanych w monoterapii, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 1 badanie RCT dotyczące bezpośredniego porównania pirybedylu z placebo [31] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania [stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a].

W badaniach [2], [3], [4], [5], [6] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,3-0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę), natomiast w badaniu [7] stosowano niskie dawki leku wynoszące od 1,0 do 1,5 mg/dobę, zarówno w fazie titracji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego. Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 9 do 33 tygodni.

W badaniu [31] podawano pirybedyl w dawkach wzrastających od 50 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/dobę. Okres leczenia/obserwacji wynosił 28 tygodni.

Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff® (pramipeksol) [56], Pronoran® (pirybedyl) [138].

W ramach ww. badań równoczesne stosowanie lewodopy było niedozwolone; wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach dotyczących pramipeksolu mogli przyjmować selegilinę, a także leki

antycholinergiczne lub/i amantadynę (za wyjątkiem badania [4]) w stałych dawkach. W badaniu [31] dotyczącym pirybedylu równoczesne stosowanie selegiliny, amantadyny i leków antycholinergicznych było niedozwolone (konieczność przerwania terapii na 1 miesiąc przed włączeniem do badania).

Pomimo, że między badaniami oceniającymi efektywność kliniczną pramipeksolu oraz jedynym badaniem dotyczącym zastosowania pirybedylu istnieją różnice w zakresie jednoczesnego stosowania innych leków przeciwparkinsonowych, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego ww. preparatów z wykorzystaniem wyników badań RCT charakteryzujących się jak najbardziej zbliżonym okresie leczenia (względem badania [31]).

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu oraz pirybedylu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, z zastosowaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol z placebo (w skojarzeniu z lewodopą) w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [10], [11], 1 badanie RCT [9] porównujące pramipeksol z placebo, do którego włączono pacjentów zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium choroby (stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a, średnio 2,2), a także 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania pirybedylu z placebo (w skojarzeniu z lewodopą) u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [32].

W badaniach [8], [9], [10] podawano pramipeksol w dawkach wzrastających począwszy od 0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę lub w badaniu [11] – dawki podtrzymującej wynoszącej 3,0 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę). Okresy leczenia/obserwacji wynosiły od 11 do 15 tygodni.

W badaniu [32] podawano pirybedyl w dawkach wzrastających od 50 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 450 mg/dobę. Okres leczenia/obserwacji wynosił 24 tygodnie (w badaniu podawano również wyniki z zakresu skuteczności klinicznej dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni).

Dawki i sposób podawania leków zastosowane w ww. badaniach były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Hitoff[®] (pramipeksol) [56], Pronoran[®] (pirybedyl) [136].

W ramach ww. badań wszyscy pacjenci stosowali lewodopę w stałej dawce (w badaniach dotyczących pramipeksolu – lewodopę podawano w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc i potwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, natomiast w badaniu [32] dotyczącym pirybedylu lewodopę stosowano dłużej niż 6 miesięcy i obserwowano nieodpowiednią kontrolę objawów przez co najmniej ostatni miesiąc), a terapia selegiliną w stałych dawkach mogła być kontynuowana. Jednoczesne stosowanie amantadyny lub leków antycholinergicznych było dozwolone w badaniach oceniających pramipeksol

(za wyjątkiem leków antycholinergicznym w badaniu [8]) lecz niedozwolone w badaniu dotyczącym pirybedylu (konieczność przerwania terapii na co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania).

Pomimo, że między badaniami oceniającymi efektywność kliniczną pramipeksolu stosowanego w skojarzeniu z lewodopą oraz jedynym badaniem dotyczącym zastosowania pirybedylu w skojarzeniu z lewodopą istnieją różnice w zakresie jednoczesnego stosowania innych leków, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego ww. preparatów z wykorzystaniem wyników badań RCT charakteryzujących się jak najbardziej zbliżonym okresem leczenia (względem badania [32]). W przypadku badania RCT [9], do którego włączono pacjentów w stadium zaawansowania 1-4 według Hoehn&Yahr'a, przeprowadzenie porównania pośredniego jest przeciwwskazane, ponieważ badaniem mogli zostać objęci pacjenci w zaawansowanym stadium choroby, którzy musieli otrzymywać lewodopę jako leczenie podstawowe. Ze względu na ryzyko włączenia do porównania pośredniego wyników dotyczących zmian nasilenia objawów u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, badanie [9] nie zostało uwzględnione w porównaniu.

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3], 18 tygodni w badaniu [5] (**pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę** vs placebo), 12 tygodni w badaniu [7] (**pramipeksol 1,0-1,5 mg/dobę** vs placebo), oraz 28 tygodni w badaniu [31] (**pirybedyl 50-300 mg/dobę** vs placebo).

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na zbyt duże różnice odnośnie okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (**pirybedyl 50-300 mg/dobę** vs placebo).

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na brak wspólnych punktów końcowych oraz sposób przedstawienia wyników liczbowych w zakresie zmian nasilenia objawów ocenianych w skali UPDRS w poszczególnych badaniach klinicznych ([4] – liczba punktów uzyskana w subskali UPDRS II oraz subskali UPDRS III na początku i na końcu badania oraz liczba punktów uzyskana w subskali UPDRS II oraz subskali UPDRS III w trakcie trwania badania przedstawiona graficznie, [31] – bezwzględna wartość różnicy zmian (95% CI) w subskali UPDRS II oraz subskali UPDRS III).

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 33 tygodnie w badaniu [6] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (**pirybedyl 50-300 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 35. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; średnia zmiana: nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II oraz nasilenia objawów motorycznych oceniana w skali UPDRS III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [31].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-2,4 (-2,8; -1,9) SD=0,23* N=213 [6]	-0,2 (-0,9; 0,4) SD=0,33* N=103 [6]	1,5 \pm 4,4 N=199 [31]	-1,2 \pm 4,6 N=187 [31]
Wynik porównania pośredniego	WMD=-2,50; 95% CI:-15,00;10,00; p=0,6951*			
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-6,4 (-7,4; -5,4) SD=0,51* N=213 [6]	-1,1 (-2,5; 0,3) SD=0,71* N=103 [6]	2,6 \pm 8,9 N=199 [31]	-4,9 \pm 9,8 N=187 [31]
Wynik porównania pośredniego	WMD=2,20; 95% CI:-23,80; 28,20; p=0,8683*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 28-33 tygodnie. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w monoterapii) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II oraz zmniejszenia nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni.

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe, n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w czasie trwania badania; dane z referencji [6], [31].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	2 (1,0%*) N=213 [6]	4 (3,9%*) N=103 [6]	7 (3,4%*) N=204 [31]	3 (1,5%*) N=197 [31]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,54; 95% CI:0,06;4,67; p=0,5796*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 28-33 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w monoterapii) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności** w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni.

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe, n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; konieczność zastosowania lewodopy (ratunkowe) w czasie trwania badania; dane z referencji [6], [31].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Konieczność zastosowania lewodopy	9 (4,3%) N=207 [6]	22 (21,4%) N=103 [6]	82* (40%) N=204 [31]	33* (17%) N=197 [31]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,49; 95% CI:0,22; 1,11; p=0,0863*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 28-33 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie wystąpienia konieczności „ratunkowego” zastosowania lewodopy w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni.

6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – MONOTERAPIA [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3], 18 tygodni w badaniu [5] (**pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę** vs placebo), 12 tygodni w badaniu [7] (**pramipeksol 1,0-1,5 mg/dobę** vs placebo), oraz 28 tygodni w badaniu [31] (**pirybedyl 50-300 mg/dobę** vs placebo).

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na zbyt duże różnice odnośnie okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (**pirybedyl 50-300 mg/dobę** vs placebo).

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; dane z referencji [4], [6], [31].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	156* (95%) N=164 [4]	156* (91%) N=171 [4]	113* (57%) N= 199 [31]	129* (69%) N=187 [31]
	172 (80,8%) N=213 [6]	80 (77,7%) N=103 [6]		
Wynik porównania	RR=0,86; 95% CI:0,73; 1,01; p=0,0657* [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
pośredniego				
Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	18 (11%*) N=164 [4]	8 (4,7%*) N=171 [4]	5 (2,5%) N= 199 [31]	15 (8,0%) N=187 [31]
	20 (9,4%) N=213 [6]	4 (3,9%) N=103 [6]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,74; 95% CI:0,23; 2,42 ; p=0,6218* [<i>random effects model</i>]			
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	11 (5,2%) N=213 [6]	4 (3,9%) N=103 [6]	10 (4,9%) N= 205^ [31]	17 (8,5%) N=200^ [31]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,76; 95% CI: 0,20; 2,95; p=0,6951* [<i>random effects model</i>]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 28-33 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^Wyniki podano dla populacji bezpieczeństwa.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni.

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; dane z referencji [4], [6], [31].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Nudności	64* (39,0%) N=164 [4]	35* (20,5%) N=171 [4]	8 (3,9%) N= 205^ [31]	24 (12,0%) N=200^ [31]
	51 (23,9%) N=213 [6]	9 (8,7%) N=103 [6]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,67; 95% CI:0,29; 1,55; p= 0,3494* [<i>random effects model</i>]			
Hipotonia ortostatyczna	16* (9,8%) N=164 [4]	10* (5,6%) N=171 [4]	8 (3,9%) N= 205^ [31]	13 (6,5%) N=200^ [31]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,00; 95% CI:0,32; 3,15; p=0,9978 [<i>random effects model</i>]			
Bezsenna	42* (25,6%) N=164 [4]	22* (12,9%) N=171 [4]	6 (2,9%) N= 205^ [31]	13 (6,5%) N=200^ [31]
Wynik porównania pośredniego	RR=0,90; 95% CI:0,31; 2,58; p=0,8392 [<i>random effects model</i>]			
Zaparcie	29* (17,7%) N=164 [4]	30* (17,7%) N=171 [4]	6 (2,9%) N= 205^ [31]	13 (6,5%) N=200^ [31]
	25 (11,7%) N=213 [6]	2 (1,9%) N=103 [6]		
Wynik porównania pośredniego	RR=0,54; 95% CI:0,19; 1,53; p= 0,2465 [<i>random effects model</i>]			
Senność	30* (18,3%) N=164 [4]	15* (8,8%) N=171 [4]	6 (2,9%) N= 205^ [31]	12 (6,0%) N=200^ [31]
	70 (32,9%) N=213 [6]	15 (14,6%) N=103 [6]		

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Wynik porównania pośredniego	RR=1,06; 95% CI:0,38; 2,99; p=0,9063 [random effects model]			
Obrzęki obwodowe	13* (7,9%) N=164 [4]	6* (3,5%) N=171 [4]	7 (3,4%) N= 205^ [31]	10 (5,0%) N=200^ [31]
Wynik porównania pośredniego	RR=1,54; 95% CI:0,41; 5,87; p=0,5247 [random effects model]			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 28-33 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^Wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w monoterapii) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności, hipotonia ortostatyczna, bezsenność, zaparcia, senność oraz obrzęki obwodowe w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni.

6.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 11 tygodni w badaniu [8], 12 tygodni w badaniu [10] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [32] (pirybedyl 50-450 mg/dobę vs placebo).

Tabela 40. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; średnia zmiana: nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II oraz nasilenia drżenia spoczynkowego w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [8], [10], [32].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-3,6 \pm 3,8^# N=44 [8]	-0,1 \pm 2,6^# N=39 [8]	-1,8 \pm 3,5 N=53 [32]	-2,4 \pm 3,4 N=55 [32]
Wynik porównania pośredniego	WMD=-2,90; 95% CI:-16,5; 10,25 ; p=0,6656*			
Zmiana nasilenia drżenia spoczynkowego (punkt 20. subskali UPDRS III)	-3,6 \pm 3,3^ N=44 [8]	-1,0 \pm 2,2^ N=39 [8]	-0,7 \pm 2,0 N=53 [32]	-1,4 \pm 2,0 N=55 [32]
Wynik porównania pośredniego	WMD= -1,90; 95% CI:-11,45; 7,65; p=0,6965*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 11-16 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^Analiza LOCF (ang. last observation carried forward). #Wynik w skali UPDRS II podano jako średni wynik uzyskany podczas trwania stanów „on” i „off”.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II oraz zmniejszenia nasilenia drżenia spoczynkowego w okresie obserwacji wynoszącym 11–16 tygodni.

Należy zaznaczyć, że w badaniach [8] i [10] w populacji wyjściowej chorzy raportowali nasilone drżenie w czasie dotychczasowej terapii lewodopą (u chorych w badaniu [32] również raportowano drżenie przed włączeniem do badania). W porównaniu nie uwzględniono wyników z badania [10], ponieważ w badaniu nie przeprowadzono oceny nasilenia objawów występujących podczas aktywności dnia codziennego w subskali UPDRS II, a do oceny nasilenia drżenia wykorzystano skalę 10 punktową.

Tabela 41. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe; średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III; dane z referencji [8], [10], [32].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-15,2 \pm 11,6 [^] # N=44 [8]	-3,7 \pm 6,8 [^] N=39 [8]	-6,8 N=53 [32]	-9,0 N=55 [32]

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 11-16 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]Analiza LOCF (ang. *last observation carried forward*). #Wyniki podano dla stanu "ort".

Wykonanie porównania pośredniego w zakresie zmian nasilenia objawów motorycznych (UPDRS III) na podstawie wyników badań [8] i badania [32] było niemożliwe ze względu na brak w publikacji [32] danych dotyczących wartości SD, SE lub 95% CI dla średniej zmiany punktów. Natomiast w badaniu [10] wyniki zaprezentowano graficznie stąd brak danych w postaci liczbowej.

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [11], (pramipeksol 0,375-3,0 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [32] (pirybedyl 50-450 mg/dobę vs placebo).

Tabela 42. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; średnia zmiana nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [11], [32].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	-2,4 \pm 0,3 (SE) SD=3,54* N= 139 [11]	-1,2 \pm 0,3 (SE) SD=3,65* N=148 [11]	-1,8 \pm 3,5 N=53 [32]	-2,4 \pm 3,4 N=55 [32]
Wynik porównania pośredniego	WMD=-0,60; 95% CI:-14,41; 13,21; p=0,9322*			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: pirybedyl. Okres obserwacji: 12-16 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że **podanie pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu (w skojarzeniu z lewodopą) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II w okresie obserwacji wynoszącym 12–16 tygodni.

Tabela 43. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III; dane z referencji [11], [32].

Punkt końcowy	Grupa badana pramipeksol	Wspólny komparator		Grupa kontrolna pirybedyl
		placebo	placebo	
Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	-4,4 \pm 0,6 (SE) N= 139 [11]	-2,2 \pm 0,5 (SE) N=148 [11]	-6,8 N=53 [32]	-9,0 N=55 [32]

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. Okres obserwacji: 12-16 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Wykonanie porównania pośredniego w zakresie zmian nasilenia objawów motorycznych (UPDRS III) na podstawie wyników badań [11] i badania [32] było niemożliwe ze względu na brak w publikacji [32] danych dotyczących wartości SD, SE lub 95% CI dla średniej zmiany punktów.

Należy zaznaczyć, że u pacjentów w badaniu [11] jak i [32] nie obserwowano wyjściowo fluktuacji motorycznych podczas dotychczasowego leczenia.

6.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PAKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU – TERAPIA SKOJARZONA Z LEWODOPĄ [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 11 tygodni w badaniu [8], 12 tygodni w badaniu [10] (**pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę** vs placebo), 12 tygodni w badaniu [11], (**pramipeksol 0,375-3,0 mg/dobę** vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [32] (**pirybedyl 50-450 mg/dobę** vs placebo).

Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na zbyt duże różnice w czasie trwania okresu leczenia/obserwacji. W badaniu [32], wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania pirybedylu przedstawiono tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie (wyniki analizy skuteczności klinicznej podano także dla 16 tygodni leczenia).

6.5. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRAMIPEKSOLU W LECZENIU PACJENTÓW Z IDIOPATYCZNĄ CHOROBA PARKINSONA W PORÓWNANIU DO PIRYBEDYLU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną pramipeksolu względem pirybedylu. W związku z tym, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu i pirybedylu, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

W ramach analizy rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 1 badanie RCT dotyczące bezpośrednio porównania pirybedylu z placebo [31] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania [stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a]. Ze względu na zbyt duże różnice w długości trwania okresu obserwacji niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych w oparciu o wyniki badań [2], [3], [5], [7] vs [31], a także w przypadku badań [4] vs [31] ze względu na brak wspólnych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności oraz sposób przedstawienia wyników liczbowych uniemożliwiający ich ekstrakcję z publikacji.

Rozważano także możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol z placebo (w skojarzeniu z lewodopą) w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [10], [11], jedno randomizowane badanie kliniczne [9], do którego włączono pacjentów w stadium zaawansowania 1-4 według Hoehn&Yahr'a oraz 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośrednio porównania pirybedylu z placebo (w skojarzeniu z lewodopą) u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [32]. Ze względu na ryzyko włączenia do porównania pośredniego wyników dotyczących zmian nasilenia objawów u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, badanie [9] nie zostało uwzględnione w porównaniu. Dodatkowo ze względu na zbyt duże różnice w długości trwania okresu obserwacji przeciwwskazane było przeprowadzenie porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań [8], [10], [11] vs [32] w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Ostatecznie, przeprowadzenie porównania pośredniego między pramipeksolem, a pirybedylem w monoterapii było możliwe dla okresu obserwacji wynoszącego 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (pirybedyl 50-300 mg/dobę vs placebo) w zakresie skuteczności klinicznej, oraz dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w

badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (pirybedyl 50-300 mg/dobę vs placebo) w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.

Z kolei, przeprowadzenie porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą w zakresie skuteczności klinicznej było możliwe dla okresu obserwacji wynoszącego 11 tygodni w badaniu [8] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [32] (pirybedyl 50-450 mg/dobę vs placebo), a także dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [11] (pramipeksol 0,375-3,0 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [32] (pirybedyl 50-450 mg/dobę vs placebo).

Przeprowadzona analiza wykazała, że u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona pramipeksol (stosowany w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą), wykazuje porównywalną skuteczność do pirybedylu (stosowanego odpowiednio w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą) pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III, wycofania z badania z powodu braku skuteczności, zmiana nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II, konieczności zastosowania „ratunkowego” lewodopy).

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że pramipeksol stosowany w monoterapii jest równie bezpieczny jak pirybedyl w leczeniu pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych, wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych, wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienie ciężkich działań niepożądanych).

Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego w skojarzeniu z lewodopą względem pirybedylu w skojarzeniu z lewodopą było przeciwwskazane ze względu na zbyt duże różnice w długości trwania okresu obserwacji pomiędzy badaniami potencjalnie przydatnymi do wykonania porównania pośredniego.

Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego wynikające między innymi z: różnicy w długości trwania okresu obserwacji pomiędzy badaniami, ponieważ w takiej sytuacji uzyskane wyniki mogą być obarczone błędem wynikającym z faworyzowania jednego z leków, w przypadku gdy wystąpienie danego zdarzenia może być funkcją czasu. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie amantadyny lub leków antycholinergicznym było dozwolone w badaniach dotyczących zastosowania pramipeksolu w przeciwieństwie do badań oceniających efektywność pirybedylu. Istotnym ograniczeniem analizy jest także fakt, że uwzględnione badania dotyczą populacji pacjentów wyłącznie we wczesnym bądź umiarkowanym stadium zaawansowania choroby. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

pramipeksolu z pirybedylem stosowanymi w skojarzeniu z lewodopą (terapia *add-on*), u chorych nie występowały wyjściowo fluktuacje motoryczne w trakcie dotychczasowego leczenia.

Podsumowując, pramipeksol stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą, jest równie skuteczny jak pirybedyl w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym/umiarkowanym stadium nasilenia choroby, a także charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym od 28 do 33 tygodnie (monoterapia) oraz w okresie obserwacji wynoszącym od 11 do 16 tygodni (leczenie skojarzone z lewodopą). Natomiast ze względu na brak odpowiednich badań dotyczących oceny efektywności klinicznej pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium, niemożliwe było przeprowadzenie porównania efektów klinicznych pramipeksolu względem pirybedylu w późniejszych stadiach choroby.

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań klinicznych o niższej wiarygodności:

- 2 badania kohortowe, retrospektywne [46], [47],
- 5 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [48], [49], [50], [51]-[52], [53],
- 1 badanie przekrojowe (ang. *cross-sectional study*) [54],

dotyczących oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo, w niniejszym opracowaniu uwzględniono i omówiono najważniejsze wyniki randomizowanych badań klinicznych, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej [42], [43], [44], [45], [55].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności i badań RCT znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa pramipeksolu w analizowanym wskazaniu uwzględniono: 2 retrospektywne badania bez grupy kontrolnej [59], [69], 1 badanie retrospektywne typu *case-control* [68], oraz 1 prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [60] oraz 6 opisów przypadków [61], [62], [63], [64], [65], [66], które zostały omówione odrębnie w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej potwierdzają skuteczność pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona [42], [43], [44], [45], [46], [48], [49], [50], [53], [55]. Zidentyfikowano tylko jedno, retrospektywne badanie dotyczące porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem jednego z komparatorów – ropinirolu [47]. W badaniu tym zaprezentowano przede wszystkim częstość przerywania leczenia przez pacjentów z chorobą Parkinsona stosujących ropinirol lub pramipeksol w ramach praktyki klinicznej w zestawieniu z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych z randomizacją [47]. Natomiast żadne z pozostałych, włączonych do niniejszego rozdziału, badań nie dotyczyło porównania pramipeksolu względem drugiego analizowanego komparatora – pirybedylu.

Podczas leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona obserwowano między innymi: zmniejszenie nasilenia drżenia [46], [53], [55] poprawę sprawności w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego [48], [50], [53] oraz poprawę funkcji motorycznych [42], [48], [49] [50], [55]. Na podstawie badania Pinter i wsp. 2000 [48] stwierdzono także, że **wdrożenie leczenia pramipeksolem pozwala na równoczesne zredukowanie stosowanej dawki lewodopy przy utrzymaniu skuteczności leczenia. Leczenie pramipeksolem może przyczynić się również do ograniczenia występowania dyskinez [45], a także długoterminowych powikłań motorycznych [48] będących konsekwencją przyjmowania lewodopy.** Oprócz korzystnego wpływu pramipeksolu na poprawę czynności motorycznych i wykonywanie czynności dnia codziennego u pacjentów z chorobą Parkinsona, wyniki badania opartego na obserwacjach z rzeczywistej praktyki klinicznej [50] **potwierdzają również jego działanie przeciwdrżeniowe i antydepresyjne.** Co więcej, nie stwierdzono różnicy zarówno w zakresie skuteczności jak i profilu bezpieczeństwa pomiędzy pramipeksolem o natychmiastowym uwalnianiu a pramipeksolem o przedłużonym uwalnianiu [43]. Dodatkowo wykazano skuteczność pramipeksolu w przypadku jego zastosowania po zmianie dotychczasowego leczenia (zarówno nagłej jak i przeprowadzanej stopniowo) sporyszowymi agonistami dopaminy. Taka zmiana terapii była dobrze tolerowana przez pacjentów z chorobą Parkinsona, chociaż wymagała odpowiedniego dostosowania dawkowania leku [49]. Należy także zaznaczyć, że w badaniu dotyczącym preferencji pacjentów co do schematu dawkowania pramipeksolu, wysoki odsetek chorych deklarował, że woli przyjmować lek raz dziennie niż trzy razy dziennie, niezależnie od częstości przyjmowania innych, stosowanych równocześnie leków [44].

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej potwierdzają dobrą tolerancję pramipeksolu u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Działaniami niepożądanymi najczęściej występującymi podczas leczenia pramipeksolem były: nasilenie dyskinez [45], [46], [48], [49], [50], nudności [42], [43], [48], [50], [55], bóle głowy [42], [48], [50], zawroty głowy [42], [43], [48], [50], halucynacje [42], [48], [49], [50], bezsenność [42], [48], zaparcia [42], [43], [48], [50], bóle pleców [42], [48] oraz senność [42], [43], [50], [53], [55]. **U pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem obserwowano także istotną statystycznie redukcję częstości występowania anhedonii [50] (w przypadku pacjentów, u których równocześnie występowała depresja), [52], depresji [52] oraz zmęczenia [54].**

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności oraz wyniki badań RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej wskazują, że stosowanie pramipeksolu daje korzystne efekty leczenia objawów choroby Parkinsona, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU STOSOWANEGO U PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa pramipeksolu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitoff® (*pramipexole dihydrochloride*) [56]

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: koszmary senne, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyski-neza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłocność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy łącznych danych z badań klinicznych z kontrolą placebo i obejmujących łącznie 1 923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1 354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane na lek zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane związane z lekiem raportowało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono częstotliwość działań niepożądanych raportowanych w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Reakcje niepożądane przedstawione w tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Większość częstych reakcji niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem; działania niepożądane zazwyczaj pojawiały się na początku leczenia i większość z nich ustępowała w czasie kontynuacji leczenia [56].

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie kontrolowanych placebo badań klinicznych [56].

Układ narządowy	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego*
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt*, kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność*, hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

^{*} Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 2762 pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem.

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pramipeksol zgłaszano przypadki niewydolności serca. W badaniu farmakoepidemiologicznym wykazano, że stosowanie pramipeksolu było związane z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca, w porównaniu do braku użycia pramipeksolu (współczynnik ryzyka 1,86; 95% CI: 1,21-2,85).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi pramipeksol w przypadku jego podawania w skojarzeniu z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie [56].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pramipeksol może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni pramipeksolem, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej uwagi może narazić ich lub inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające napady i senność nie ustąpią [56].

Wpływ na płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Wpływ pramipeksolu na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach

toksycznych dla matek. Preparatu pramipeksol nie należy stosować w okresie ciąży o ile nie jest zdecydowanie konieczny, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Ponieważ leczenie preparatem pramipeksol hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji. Nie badano czy preparat pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, preparatu pramipeksol nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach, pramipeksol wpływał na fazę cyklu płciowego i zmniejszał płodność samic zgodnie z oczekiwaniem dla leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców [56].

Raporty agencji Food and Drug Administration (FDA) [57], [58]

W ulotce informacyjnej produktu leczniczego Mirapex® (*pramipexole dihydrochloride*) przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu raportowane w kontrolowanych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych uwzględniano pacjentów we wczesnym lub zaawansowanym stadium choroby Parkinsona. Populacje te różniły się nie tylko nasileniem objawów i czasem trwania choroby ale także jednoczesnym stosowaniem lewodopy (we wczesnym stadium choroby najczęściej nie podawano lewodopy, podczas gdy wszyscy chorzy w stadium zaawansowanym otrzymywali jednocześnie lewodopę), stąd też ze względu na istnienie odmiennych czynników ryzyka wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa pramipeskolu opisano odrębnie dla pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium choroby i odrębnie dla chorych w stadium zaawansowanym. Dodatkowo, ponieważ we wszystkich badaniach klinicznych (przedmarketingowych) stosowano titrację dawki pramipeksolu (faza stopniowego zwiększania dawki leku), niemożliwe było dokładne oszacowanie efektu dawki na częstość występowania działań niepożądanych.

Choroba Parkinsona w stadium wczesnym

W 3 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, do najczęściej raportowanych (>5%) działań niepożądanych, które były liczbowo częstsze w grupie badanej niż w grupie placebo, należały: nudności, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, astenia, halucynacje. W przybliżeniu 12% z 388 pacjentów z wczesnym stadium choroby Parkinsona otrzymujących pramipeksol w ramach ww. badań RCT zrezygnowała z dalszej terapii ocenianym lekiem ze względu na działania niepożądane, w porównaniu do 11% z grupy 235 pacjentów otrzymujących placebo. Do

działań niepożądanych będących najczęściej przyczyną wycofania z dalszego leczenia należały: halucynacje (3,1% vs 0,4%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej), zawroty głowy (2,1% vs 1,0%), senność (1,6% vs 0,0%), zaburzenia pozapiramidowe (1,6% vs 6,4%), ból głowy i splątanie (1,3% i 1,0% vs 0,0%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności (2,1% vs 0,4%).

W badaniu oceniającym efektywność różnych dawek pramipeksolu (ang. *fixed-dose study*) obserwowano, że wraz ze zwiększaniem dawki leku od 1,5 mg do 6 mg/ dobę wzrasta częstość występowania takich działań niepożądanych jak: hipotensja ortostatyczna, nudności, zaparcie, senność oraz amnezja. Częstość występowania ww. zdarzeń w przypadku stosowania pramipeksolu w dawkach większych niż 3 mg/dobę była ogólnie 2-krotnie większa niż w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Częstość występowania senności w wyniku stosowania pramipeksolu w dawce 1,5 mg/dobę była zbliżona do tej obserwowanej w grupie przyjmującej placebo.

Choroba Parkinsona w stadium zaawansowanym

W 4 randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, do najczęściej obserwowanych (>5%) działań niepożądanych, które były liczbowo częstsze w grupie badanej otrzymującej pramipeksol w skojarzeniu z lewodopą niż w grupie placebo, należały: hipotensja ortostatyczna, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, bezsenność, zawroty głowy, halucynacje, przypadkowe zranienia, zaburzenia snów, splątanie, zaparcia, astenia, senność, dystonia, zaburzenia chodu, hipertonia, suchość w jamie ustnej, amnezja, zwiększona częstość oddawania moczu.

W przybliżeniu 12% z 260 pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym otrzymujących pramipeksol w skojarzeniu z lewodopą w ramach ww. badań RCT zrezygnowała z dalszej terapii ocenianym lekiem ze względu na działania niepożądane, w porównaniu do 16% z grupy 264 pacjentów otrzymujących placebo łącznie z lewodopą. Działaniami niepożądanymi będącymi najczęstszą przyczyną wycofania z dalszego leczenia były: halucynacje (2,7% vs 0,4%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej), dyskinezy (1,9% vs 0,8%), zaburzenia pozapiramidowe (1,5% vs 4,9%), zawroty głowy (1,2% vs 1,5%), splątanie (1,2% vs 2,3%) oraz hipotonia ortostatyczna (2,3% vs 1,1%) [57].

Zależność występowania działań niepożądanych od wieku, płci i rasy

Spośród działań niepożądanych związanych z podawaniem pramipeksolu wykazano, że dodatnią zależność występowania halucynacji i wieku pacjentów z chorobą Parkinsona. Pomimo, że nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od płci pacjentów z chorobą Parkinsona, nudności oraz zmęczenie o przejściowym charakterze były częściej raportowane przez kobiety niż przez mężczyzn z rozpoznaniem zespołu niespokojnych nóg. Mniej niż 4% chorych włączonych do badań klinicznych było rasy innej niż kaukaska, stąd oszacowanie ryzyka występowania określonych działań niepożądanych w zależności od rasy nie było możliwe [57].

Badania laboratoryjne

W trakcie terapii pramipeksolem, nie obserwowano żadnych ogólnoustrojowych odchyień od normy w zakresie wyników standardowych badań laboratoryjnych.

Specjalne ostrzeżenia

- ryzyko zaśnięcia w czasie dziennej aktywności; nagłe zapadnięcie w sen może nastąpić bez typowych objawów senności, czyli wydłużenia czasu reakcji, spowolnienia wykonywania określonych czynności lub ziewania,
- ryzyko objawowej hipotensji ortostatycznej,
- ryzyko pojawienia się zachowań impulsywnych/ kompulsywnych,
- ryzyko wystąpienia halucynacji (wzrasta z wiekiem),
- ryzyko dyskinez wywołanych lub nasilonych w wyniku stosowania leku,
- konieczność redukcji dawki leku w przypadku niewydolności nerek,
- ryzyko wystąpienia objawów związanych z leczeniem dopaminergicznym, takich jak: zespół nagłego odstawienia leków przeciwparkinsonowych (objawiający się gorączką, splątaniem, sztywnością mięśniową), komplikacje zwłóknieniowe oraz melanoma [57].

W 2012 roku na stronie agencji FDA zamieszczono powiadomienie o potencjalnie podwyższonym ryzyku niewydolności serca w czasie stosowania produktu leczniczego Mirapex® (pramipeksol) [58].

Agencja FDA oceniła łączoną analizę wyników randomizowanych badań klinicznych II i III fazy (przedłożonych agencji w latach 2008-2010), z której wynikało, że częstość rozpoznawania niewydolności serca była większa w trakcie terapii pramipeksolem niż w grupach kontrolnych przyjmujących placebo, jakkolwiek różnica ta nie była statystycznie istotna. Analizowano także dwa badania epidemiologiczne, których wyniki wskazywały na podwyższone ryzyko rozwoju niewydolności serca w czasie stosowania pramipeksolu. Niemniej, ograniczenia metodologiczne analizy nie pozwoliły na ustalenie czy przypadki te wynikały bezpośrednio z zastosowania analizowanego leku czy były związane z innymi, współistniejącymi czynnikami ryzyka, stąd też podkreślono konieczność przeprowadzenia dalszych badań mogących potwierdzić raportowane wyniki [58].

W publikacji FDA [58] przytoczono wyniki retrospektywnego badania kliniczno-kontrolnego opisanego również w publikacji [68]. Na podstawie danych z brytyjskiej bazy *General Practice Research Database* zidentyfikowano wszystkich pacjentów w wieku od 40 do 89 lat, którzy stosowali leki przeciwparkinsonowe w latach 1997-2009. Wszystkie przypadki niewydolności serca w analizowanej grupie chorych były zidentyfikowane i sklasyfikowane jako możliwie lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. Każdy przypadek niewydolności serca był dopasowywany do maksymalnie 10 przypadków z kohorty kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia niewydolności serca związanej ze stosowaniem agonistów dopaminy oszacowane było za pomocą warunkowej regresji logistycznej.

Analizowana kohorta obejmowała 26 814 pacjentów stosujących leki przeciwparkinsonowe z 783 przypadkami nowo zdiagnozowanej niewydolności serca w danym okresie obserwacji. Wyniki analizy

wykazały, że częstość występowania niewydolności serca uległa zwiększeniu w wyniku stosowania jakichkolwiek agonistów dopaminy (RR=1,58; 95% CI: 1,26; 1,96), w tym: pramipeksolu (RR=1,86; 95% CI: 1,21; 2,85) i kabergoliny (RR=2,07; 95% CI: 1,39; 3,07) w porównaniu z brakiem interwencji. W przypadku ropinirolu lub pergolidu, raportowana różnica nie była statystycznie istotna. Stosowanie pramipeksolu nie było związane z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka rozwoju niewydolności serca w przypadku porównania z wszystkimi innymi agonistami dopaminy łącznie (RR=1,28; 95% CI: 0,82; 2,00) [68].

Raport Health Canada [67]

Na stronie internetowej agencji *Health Canada* opublikowano notatkę dotyczącą raportu z 1999 roku opisującego 8 przypadków nagłego zaśnięcia w czasie dziennej aktywności u pacjentów leczonych pramipeksolem w jednym ośrodku klinicznym w USA.

Hipoteza wysunięta przez autorów raportu zakłada, że leki dopaminergiczne takie jak pramipeksol oraz ropinirol wpływają na funkcjonowanie tworów siatkowatego - mózgowego ośrodka kontrolującego sen i czuwanie. Mechanizm tego działania niepożądanego pozostaje dotychczas nieznanym, a niektórzy autorzy wskazują, że ryzyko nagłego zaśnięcia istnieje w przypadku wszystkich agonistów dopaminowych stosowanych w chorobie Parkinsona. Dodatkowo, wcześniejsze badania udokumentowały istnienie zaburzeń snu u pacjentów z chorobą Parkinsona bez względu na rodzaj stosowanych leków. Przyczyny zaburzeń snu w tej populacji chorych mogą obejmować m.in. zależne od wieku zmiany architektury snu, fragmentację snu, zaburzenia motoryczne związane z chorobą (dyskinezy), stosowanie alkoholu, a także inne współistniejące dysfunkcje mogące powodować dysregulację dobowego rytmu sen-czuwanie, nadmierną senność w ciągu dnia lub nadwrażliwość na działanie leków sedatywnych.

Do 10 października 2000 roku, w ramach programu CADRMP (*The Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program*) zgłoszono odpowiednio 51 i 17 raportów dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ropinirolu i pramipeksolu, z czego 26 i 16 protokołów odnosiło się do zaburzeń snu. Różne rodzaje „nagłego napadu snu” opisywano w 19 z 26 raportów dotyczących zaburzeń snu w czasie stosowania ropinirolu oraz we wszystkich 16 raportach dotyczących zaburzeń snu w wyniku terapii pramipeksolem. W części przypadków ataki snu miały miejsce w czasie prowadzenia samochodu przez chorego [67].

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu pramipeksolu.

8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PRAMIPEKSOLU U PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA

Badania kliniczne o niższej wiarygodności/raporty przypadków

Hauser i wsp., 2000 [59]

W ramach niniejszego badania retrospektywnego oceniano częstość występowania i charakter nadmiernej senności raportowanej przez pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących pramipeksol w ramach badań klinicznych. Zidentyfikowano 40 pacjentów biorących udział w randomizowanych fazach badań RCT, z których 22 otrzymywało pramipeksol, a 18 chorych – placebo.

Wystąpienie senności jako działanie niepożądane zastosowanej terapii zgłaszało 6 chorych z grupy leczonej pramipeksolem (1 – umiarkowane nasilenie, a 5 – łagodne nasilenie) oraz 2 pacjentów otrzymujących placebo (1 – duże nasilenie, 1 – umiarkowane nasilenie). Obserwowana różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,19$). Z analizowanej populacji chorych, 37 pacjentów kontynuowało leczenie pramipeksolem w otwartej fazie badań, a występowanie senności zgłaszało 21 (57%) z nich. Senność o umiarkowanym nasileniu raportowało 30% chorych, natomiast 8% pacjentów raportowało senność o ciężkim nasileniu. U pacjentów z umiarkowanym lub dużym nasileniem analizowanego działania niepożądanego, początek najbardziej nasilonej senności występował w przypadku zastosowania pramipeksolu w dawce $4,0 \pm 0,4$ mg/ dobę. Spośród 12 chorych, u których występowała umiarkowana lub nasilona senność, siedmiu pacjentów raportowało incydenty zaśnięcia w czasie prowadzenia samochodu, a dwóch chorych zgłosiło udział w niegroźnych wypadkach komunikacyjnych w wyniku zaśnięcia za kierownicą prowadzonego pojazdu. Większość pacjentów raportowała relatywnie stałe uczucie senności, które prowadziło do szybkiego zapadania w sen w czasie obniżonej aktywności ruchowej w ciągu dnia.

Autorzy badania rekomendują, aby pacjenci doświadczający uogólnionej senności oraz epizodów nagłego zaśnięcia bez wcześniejszych symptomów zapowiadających sen byli instruowani przez lekarzy o przeciwwskazaniu do prowadzenia pojazdów mechanicznych. W badaniu podkreślono, że nadmierna senność w ciągu dnia najczęściej ustępuje w wyniku redukcji dawki pramipeksolu oraz po zaprzestaniu terapii [59].

Kumru i wsp. 2006 [60]

Celem niniejszego badania klinicznego bez grupy kontrolnej była ocena wpływu pramipeksolu na zmiany masy ciała, a także nastroju pacjentów w czasie terapii.

Do badania włączono 28 pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona (średni wiek – $63,2 \pm 8,8$ lata, średni czas trwania choroby – $6,8 \pm 4,8$ lat) będących w stałym leczeniu i nie otrzymujących jednocześnie agonistów dopaminy przez co najmniej ostatni miesiąc. Po wykonaniu wstępnych badań wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię pramipeksolem w dawce zwiększanej w czasie pierwszego miesiąca do dawki podtrzymującej wynoszącej $2,1 \pm 0,3$ mg na dobę. Po upływie 2 miesięcy przyjmowania stałej dawki pramipeksolu raportowano istotny statystycznie wzrost bezwzględnej masy

ciała pacjentów mierzonej w kilogramach ($p < 0,001$), jak i wzrost wskaźnika BMI ($p < 0,0001$). Łącznie u 22 pacjentów (7 kobiet i 15 mężczyzn) raportowano wzrost masy ciała (w zakresie od 0,5 do 8 kg), podczas gdy u pozostałych 2 chorych masa ciała pozostała bez zmian, a u kolejnych 4 – uległa redukcji (w zakresie od 0,5 do 2 kg). W grupie 22 pacjentów ze wzrostem masy ciała, 12 chorych raportowało zwiększenie uczucia głodu w trakcie stosowania pramipeksolu. Czterech pacjentów zgłaszało wystąpienie nudności, z kolei u żadnego nie raportowano wymiotów ani istotnych klinicznie obrzęków obwodowych.

W wyniku zastosowanej terapii nastroj pacjentów uległ poprawie, co mierzono za pomocą skali nasilenia depresji Hamiltona ($p < 0,001$). W badaniu wykazano ponadto nieznaczną zależność pomiędzy zmianą masy ciała wyrażoną w BMI, a zmianą nastroju mierzoną w skali Hamiltona ($p = 0,05$).

Gopalan i wsp., 2003 [61]

Raport przypadku dotyczący 70-letniej pacjentki z rozpoznaniem choroby Parkinsona bez zaburzeń psychiatrycznych w wywiadzie. Chora przyjęta do szpitala raportowała zaburzenia kompulsywne polegające na ciągłym myciu rąk oraz uporczywe, irracjonalne myśli wynikające pierwotnie z lęku przed zanieczyszczeniem się/ kontaktem z moczem. Pacjentka stosowała lewodopę oraz entakapon w stałych dawkach od 10 lat, a sześć miesięcy przed hospitalizacją rozpoczęła leczenie pramipeksolem z powodu progresji zaburzeń ruchowych (stosowana dawka – 0,75 mg/dobę). Po wstępnych badaniach terapia pramipeksolem została wycofana, a 8 dni po zaprzestaniu przyjmowania leku u pacjentki obserwowano całkowite ustąpienie zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych.

Larson, 2015 [62]

Raport przypadku dotyczący pacjenta, który wykazywał zaburzenia kontroli impulsów (ang. *impulse control disorder*; ICD) związane z terapią pramipeksolem. Badania neuropsychologiczne wykonane przed i po zaprzestaniu stosowania pramipeksolu wykazały, że eliminacja leku wiązała się z poprawą funkcji poznawczych mediowanych przez czołowe ośrodki podkorowe. Autor publikacji podkreślił, że zaburzenia ICD stanowią jedną z grup jatrogennych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem agonistów dopaminy, a ich rozpoznanie przez neuropsychologów klinicznych bywa trudne ze względu na podobieństwo objawów do zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, manii lub behawioralnej odmiany otępienia czołowo-skroniowego.

Zavala i wsp., 2014 [63]

Raport przypadku dotyczący 56-letniego pacjenta z rozpoznaniem choroby Parkinsona przyjętego do szpitala z powodu obrzęku kończyny dolnej. Chory przyjmował selegilinę oraz pramipeksol (3 mg/dobę), a także nifedypinę ze względu na udokumentowane nadciśnienie tętnicze. Po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii selegiliną i pramipeksolem pacjent raportował szybko narastające opuchnięcie w obrębie kostki, co powodowało ból i zaburzenia chodu.

Występowanie obrzęków u pacjentów, którzy przyjmują leki z grupy niesporyszowych agonistów dopaminy, a w szczególności pramipeksol, obserwowane jest z częstością od 5,6 do 50%. Mechanizmy odpowiedzialne za pojawianie się wtórnych obrzęków w wyniku stosowania pramipeksolu pozostają niejasne, jakkolwiek wiadomo jest że dopamina stanowi istotny czynnik regulujący funkcjonowanie współczulnego układu nerwowego, sekrecję aldosteronu, a także aktywność sodowych i potasowych kanałów jonowych. Autorzy publikacji wskazują, że jest to pierwszy opisany przypadek wystąpienia rozległego obrzęku o dużym nasileniu u pacjenta z chorobą Parkinsona stosującego terapię pramipeksolem.

Apraxine i wsp., 2014 [64]

Raport przypadku dotyczący 62-letniej pacjentki z chorobą Parkinsona trwającą 10 lat i leczonej za pomocą pramipeksolu. Pacjentka nie miała rozpoznanej cukrzycy, nie paliła tytoniu ani nie znajdowała się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Chora przyjmowała wcześniej pegolid, z którego zrezygnowała po 3 tygodniach leczenia ze względu na nudności. Ropinirol przyjmowała przez 5 miesięcy, z następnie terapia została przerwana ze względu na brak poprawy klinicznej (chora stosowała wówczas tylko lewodopę oraz entakapon). Rasaglina została włączona do terapii po upływie 8 lat od rozpoznania choroby, a po upływie kolejnych 2 lat dołączono do niej pramipeksol (w dawce 2,1 mg/dzień) ze względu na wystąpienie ciężkich fluktuacji motorycznych. Po upływie jednego roku od rozpoczęcia terapii pramipeksolem pacjentka została hospitalizowana ze względu na istotnie nasilone obrzęki dolnych kończyn. Pomimo braku objawów ze strony serca, badanie echokardiograficzne wykazało łagodną niewydolność zastawki mitralnej oraz poszerzenie żyły głównej dolnej w obu przedsionkach serca. Ze względu na obrzęki, dobową dawkę pramipeksolu uległa redukcji, a po zastosowaniu furosemidu, obrzęki kończyn oraz zaburzenia w obrębie serca cofnęły się. Dwa miesiące po hospitalizacji, pacjentka znowu została przyjęta do kliniki z powodu astenii i obrzęków. W tym czasie stosowana dawka pramipeksolu wynosiła 0,35 mg/3xdobę. W drugim dniu hospitalizacji pacjentka doświadczyła wstrząsu z powodu ciężkiej bradykardii, co wiązało się z koniecznością reanimacji, intubacji oraz przyjęciem na oddział intensywnej terapii. Rozpoznanie niewydolności serca zostało potwierdzone w badaniu echokardiograficznym, które wykazało ciężkie upośledzenie funkcji lewej komory serca. Leczenie pramipeksolem oraz rasagiliną zostało natychmiast przerwane, co następnie wiązało się z szybkim odzyskaniem prawidłowej funkcji serca i brakiem nawrotów objawów wskazujących na niewydolność serca.

Benbir i wsp., 2014 [65]; Macchiut i wsp., 2014 [66]

Raporty przypadków opisujące pacjentki z rozpoznaniem choroby Parkinsona, które w trakcie terapii pramipeksolem zaszły w ciążę.

Jedna z kobiet, 37-letnia, po zaprzestaniu terapii lewodopą z powodu wystąpienia dyskinez, w trakcie stosowania rasagiliny oraz pramipakselu zaszła w ciążę. W czasie ciąży rasagilina została wycofana,

jednak leczenie pramipeksolem było kontynuowane. Badania prenatalne wykazywały prawidłowy przebieg ciąży, a pacjentka urodziła zdrowe dziecko w wyniku cesarskiego cięcia.

Drugi przypadek dotyczył pacjentki, która zaszła w ciążę w wieku 41 lat i odmówiła zaprzestania terapii pramipeksolem ze względu na znaczne zaburzenia ruchowe. W trakcie ciąży zaburzenia motoryczne ulegały stopniowemu pogorszeniu, jakkolwiek chora, w wyniku cesarskiego cięcia urodziła zdrowe dziecko, które w czasie ostatniej wizyty kontrolnej w wieku 6 miesięcy wykazywało prawidłowy rozwój.

Moore i wsp., 2014 [69]

Celem retrospektywnej analizy opisanej w publikacji [69] była ocena ciężkich działań niepożądanych o charakterze zaburzeń kontroli impulsów, takich jak: hazard, hiperaktywność seksualna, kompulsywne zakupy, u pacjentów stosujących leki z grupy agonistów dopaminy. Analizę wykonano w oparciu o raporty dotyczące 2,7 miliona przypadków zgłaszanych do agencji FDA w latach 2003-2012 (archiwizowanych w systemie *FDA Adverse Event Reporting System*).

Odpowiednie przypadki wybierano jeśli zawierały jakkolwiek z 10 terminów opisujących zaburzenia zachowania według medycznego słownika *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). W celu porównania proporcji analizowanych działań niepożądanych względem wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem danego agonisty dopaminy wykorzystano parametr PRR (ang. *proportional reporting ratio*).

Zidentyfikowano 1580 zdarzeń wskazujących na zaburzenia kontroli impulsów raportowanych w USA oraz 21 innych krajach: 710 przypadków związanych z terapią agonistami receptora dopaminowego oraz 870 związanych z innymi lekami.

Wykazano, że leki z grupy agonistów receptora dla dopaminy cechowały się silnym związkiem z zaburzeniami kontroli impulsów ($n=710$; $PRR=277,6$; $p<0,001$). Zależność ta była największa w przypadku stosowania pramipeksolu ($n=410$; $PRR=455,9$; $p<0,001$) oraz ropinirolu ($n=188$; $PRR=152,5$; $p<0,001$) – substancji o preferencyjnym powinowactwie do receptora D3. Związek pomiędzy występowaniem zaburzeń kontroli impulsów, a stosowaniem agonistów dopaminy obserwowano także w przypadku aripiprazolu – leku antypsychotycznego będącego częściowym agonistą receptora D3 ($n = 37$; $PRR = 8,6$, $p<0,001$).

Wyniki niniejszej analizy potwierdzają, że stosowanie agonistów receptora dla dopaminy może być związane z ryzykiem wystąpienia specyficznych zaburzeń kontroli impulsów; jakkolwiek, jak zaznaczono w publikacji [69], obecnie żaden z sześciu agonistów dopaminy zarejestrowanych przez FDA nie zawiera odpowiednich ostrzeżeń na ulotce informacyjnej.

Opracowania (badania) wtórne

Etminan i wsp., 2003 [78]

W ramach przeglądu systematycznego [78] analizowano bezpieczeństwo stosowania pramipeksolu oraz ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona. Autorzy badania wtórnego przeprowadzili 2 analizy; w pierwszej oszacowano łączne ryzyko względne wystąpienia określonych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pramipeksolu lub ropinirolu w porównaniu do lewodopy, natomiast w drugiej analizie oceniano ryzyko względne działań niepożądanych obu badanych agonistów dopaminy w porównaniu do placebo.

Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem pramipeksolu lub ropinirolu (lub łącznie), a stosowaniem lewodopy w zakresie ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, nudności lub hipotensji. W przypadku porównania obu leków do placebo ryzyko hipotensji było w przybliżeniu 4 razy wyższe w wyniku zastosowania ropinirolu niż pramipeksolu.

W porównaniu do lewodopy ryzyko wystąpienia halucynacji było istotnie większe w czasie leczenia pramipeksolem lub ropinirolem. Z kolei, zastosowanie pramipeksolu względem placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem halucynacji niż w przypadku porównania ropinirolu i placebo. Terapia pramipeksolem lub ropinirolem nie wiązała się również ze wzrostem ryzyka nadmiernej senności w porównaniu do stosowania lewodopy. W przypadku porównania względem placebo, dla obu preparatów wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie analizowanego działania niepożądanego, przy czym ryzyko wystąpienia senności było większe u pacjentów stosujących ropinirol.

Zagmutt i wsp., 2012 [79]

W opracowaniu wtórnym [79] przeprowadzono porównanie pośrednie między pramipeksolem, ropinirolem oraz rosagiliną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz wycofania z dalszego udziału w badaniu (ang. *dropout rates*) u pacjentów z chorobą Parkinsona. Wspólnym komparatorem było placebo.

W przypadku pacjentów stosujących pramipeksol lub ropinirol raportowano większe ryzyko występowania jakichkolwiek działań niepożądanych oraz wycofania z badania niż u chorych otrzymujących rosagilinę. Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń snu/zmęczenia była istotnie statystycznie większa u chorych stosujących ropinirol w porównaniu do terapii pramipeksolem. Jednocześnie leczenie pramipeksolem wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o charakterze zaburzeń poznawczych.

Kulisevsky i wsp., 2010 [80]

Celem przeglądu systematycznego [80] była ocena profilu bezpieczeństwa ropinirolu względem placebo oraz innych agonistów dopaminy, takich jak pramipeksol, bromokryptyna, kabergolina, rotygotyna lub pergolid, stosowanych w monoterapii oraz terapii skojarzonej z lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Wyniki porównania pośredniego wykazały istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności, zawrotów głowy, senności oraz dyskinez w przypadku stosowania ropinirolu niż w czasie terapii pramipeksolem. Z kolei, zarówno pramipeksol oraz ropinirol wpływały na istotny wzrost ryzyka halucynacji w porównaniu z placebo. Wykazano również, że w porównaniu do placebo stosowanie pramipeksolu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia splątania oraz zaparc.

Crispo i wsp., 2014 [85]

Celem niniejszego przeglądu (dostępnego tylko w postaci abstraktu) było oszacowanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym (takich jak: niewydolność serca, schorzenia zastawek lub zaburzenia ciśnienia tętniczego krwi) u pacjentów z chorobą Parkinsona stosujących pramipeksol.

Metaanaliza wyników randomizowanych badań klinicznych opublikowana we wrześniu 2012 roku przez agencję FDA wskazała, że terapia pramipeksolem w nieistotny statystycznie sposób zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca [58].

W ramach niniejszego przeglądu [85] uwzględniono łącznie 2 800 publikacji. Wstępne wyniki analizy wskazały, że terapia pramipeksolem może wiązać się ze wzrostem ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, w szczególności niewydolności serca oraz hipotensji ortostatycznej.

8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRAMIPEKSOLU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa pramipeksolu [56]–[69] to przede wszystkim Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitoff® (pramipeksol) [56], raporty opublikowane na stronach agencji FDA [57], [58], raport *Health Canada* [67], a także 10 badań klinicznych i raportów przypadków oceniających profil bezpieczeństwa pramipeksolu [59]–[66], [68], [69] oraz 4 opracowania (badania) wtórne [78]–[80], [85].

W przeprowadzonych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie [56], [57]. Natomiast wśród pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, którzy stosowali pramipeksol w skojarzeniu z lewodopą najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipotensja ortostatyczna, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, bezsenność, zawroty głowy, halucynacje, przypadkowe zranienia, zaburzenia snów, splątanie, zaparcia, astenia, senność, dystonia, zaburzenia chodu, hipertonia, suchość w jamie ustnej, amnezja, zwiększona częstość oddawania moczu [57]. Wyniki badania retrospektywnego oraz opisy przypadków sugerują ponadto, że stosowanie agonistów receptora dla dopaminy może wiązać się z

podwyższonym ryzykiem wystąpienia specyficznych zaburzeń kontroli impulsów/ zaburzeń kompulsywnych [61], [62], [69].

Należy jednak zaznaczyć, że większość działań niepożądanych występujących podczas stosowania pramipeksolu charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, a także pojawiała się zazwyczaj na początku leczenia i ustępowała w czasie kontynuacji terapii [56].

Raportowano przypadki sugerujące, że stosowanie pramipeksolu może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca, co potwierdziły wyniki dużego badania retrospektywnego [68], uwzględnione m.in. w raporcie FDA [58], a także wyniki przeglądu systematycznego [85]. Przyjmowanie pramipeksolu może także w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia i obsługi pojazdów oraz urządzeń mechanicznych, ze względu na ryzyko wystąpienia senności czy omamów [56]. Ponadto, zauważono także dodatnią korelację pomiędzy wiekiem pacjenta a częstością występowania halucynacji [57].

Pomimo braku przeprowadzonych w tym zakresie badań klinicznych na ludziach, nie zaleca się stosowania pramipeksolu u kobiet w ciąży oraz podczas karmienia piersią [56], niemniej istnieją przypadki prawidłowego przebiegu ciąży i porodu u kobiet, które nie przerwały terapii pramipeksolem [65], [66].

Również wyniki innych badań klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa pramipeksolu wskazują na występowanie takich działań niepożądanych jak: nadmierna senność [59] czy wzrost bezwzględnej masy ciała oraz wskaźnika BMI w czasie terapii [60]. Z kolei, odnalezione raporty przypadków odnosiły się do opisu wystąpienia zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych [61], [62] oraz rozległego obrzęku kończyny dolnej [63] podczas terapii pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona. Dodatkowo w przypadku dwóch kobiet, które stosowały pramipeksol w czasie ciąży nie zaobserwowano negatywnego wpływu leku na płód, a pacjentki urodziły zdrowe dzieci [65], [66].

Autorzy opracowań wtórnych [78], [79], [80], w których porównywano bezpieczeństwo stosowania pramipeksolu względem ropinirolu lub innych agonistów dopaminy, wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa tych leków. Niemniej wykazano, że częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń snu/ zmęczenia była istotnie statystycznie większa w przypadku terapii ropinirolem niż pramipeksolem, natomiast leczenie pramipeksolem wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o charakterze zaburzeń poznawczych [79]. Z kolei w badaniu [78] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zwrotów głowy oraz nudności podczas stosowania pramipeksolu czy ropinirolu (zarówno w monoterapii, jaki i w skojarzeniu z lewodopą) względem placebo. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia było istotnie statystycznie wyższe w przypadku stosowania ropinirolu w porównaniu do placebo, podczas gdy pomiędzy pramipeksolem, a placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie [78]. Na podstawie

badania [80] wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności, zawrotów głowy, senności oraz dyskinez w przypadku stosowania ropinirolu niż w czasie terapii pramipeksolem. Natomiast w porównaniu do placebo zarówno pramipeksol jak i ropinirol wpływały na istotny wzrost ryzyka halucynacji, a stosowanie pramipeksolu wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia splątania oraz zapać [80]. Wzrost ryzyka wystąpienia halucynacji podczas leczenia pramipeksolem w porównaniu do placebo potwierdzają także wyniki uzyskane przez Autorów badania [78]. Należy zwrócić uwagę, że analizowane działania niepożądane przedstawiane w publikacji [78] są zbieżne z raportowanymi w badaniu [80] co pozwala na wykluczenie wpływu na uzyskane wyniki tzw. „złudzenia publikacyjnego”.

Podsumowując, terapia z zastosowaniem pramipeksolu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, jednak większość raportowanych zdarzeń ma charakter przemijający o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 12 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania pramipeksolu w leczeniu chorych z chorobą Parkinsona. Odnaleziono:

- 13 przeglądów systematycznych z metaanalizą [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [78], [79], [80], [81], [82], [83],
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy [77], [84], [85].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.8). Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej. Dodatkowo, wyniki przeglądów i metaanaliz [78], [79], [80], [85] zostały omówione w rozdziale 8.2. (Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa pramipeksolu).

9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w ww. opracowaniach (badaniach) wtórnych, dotyczące zastosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Skuteczność pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona potwierdzają wyniki raportowane w opracowaniach (badaniach) wtórnych, w których przeprowadzono: metaanalizy badań

dotyczących stosowania pramipeksolu względem placebo [72], [73], metaanalizę badań dotyczących stosowania agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą względem lewodopy [74], metaanalizę sieciową porównującą skuteczność pramipeksolu, ropinirolu i rotygotyny [70], metaanalizy badań dotyczących stosowania agonistów dopaminy względem placebo [76], [81] oraz względem lewodopy [75], [76], a także porównanie pośrednie pramipeksolu z ropinirolem i karbergoliną względem wspólnego komparatora jakim była lewodopa [71].

Autorzy badania [70], w którym przeprowadzono metaanalizę sieciową **wskazują na porównywalną skuteczność pramipeksolu i ropinirolu w leczeniu pacjentów zarówno we wczesnym jak i w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona.**

W ramach opracowania [70] za pomocą metaanalizy sieciowej porównano skuteczność kliniczną trzech leków z grupy niesporyszowych agonistów receptora dla dopaminy: pramipeksolu, ropinirolu i rotygotyny w leczeniu choroby Parkinsona. Autorzy badania przeprowadzili dwie, oparte na modelu bayesowskim metaanalizy sieciowe, oddzielnie dla choroby Parkinsona we wczesnym (pacjenci z wynikiem w skali Hoehn i Yahr'a równym mniej niż 3 punkty) i zaawansowanym stadium (pacjenci z wynikiem w skali Hoehn i Yahr'a równym co najmniej 3 punkty) oraz dla dwóch okresów obserwacji: krótszego wynoszącego 11–16 tygodni oraz dłuższego wynoszącego 24–28 tygodni.

W przypadku metaanalizy odnoszącej się do choroby Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania włączono 23 badania, natomiast metaanaliza dotycząca zaawansowanej postaci Parkinsona obejmowała 22 badania kliniczne. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji i rozpatrywane elementy w oparciu o schemat PICO uwzględnione w omawianej metaanalizie sieciowej.

Tabela 45. Kryteria kwalifikacji i rozpatrywane elementy w ramach opracowania [70].

PICO	Pacjenci z wczesnym stadium choroby Parkinsona	Pacjenci z zaawansowanym stadium choroby Parkinsona
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek > 18 lat) z wczesnym stadium choroby Parkinsona (< 3 punkty w skali Hoehn i Yaha).	Dorośli pacjenci (wiek > 18 lat) z zaawansowanym stadium choroby Parkinsona (≥ 3 punkty w skali Hoehn i Yaha).
Interwencje badane	Pramipeksol*, Ropinirol*, Rotygotyna.	Pramipeksol*, Ropinirol*, Rotygotyna.
Interwencje kontrolne	- Placebo, Lewodopa, Lewodopa + inhibitor dekarboksylazy, Bromokryptyna, Kabergolina, Pirybedyl, Pergolid.	- Lewodopa, Lewodopa + inhibitor dekarboksylazy, Bromokryptyna, Kabergolina, Pirybedyl, Pergolid.
Punkty końcowe	- Poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oceniana za pomocą Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona, - Poprawa czynności ruchowych oceniana za pomocą Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona, - Ogólna poprawa definiowana jako suma punktów uzyskanych podczas oceny sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz czynności ruchowych za pomocą Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona.	- Poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oceniana za pomocą Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona, - Poprawa czynności ruchowych oceniana za pomocą Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona, - redukcja czasu trwania okresu wyłączenia (off-time).

Lewodopa występowała albo pojedynczo albo w połączeniu z benserazydem lub karbidopą. *Preparaty pramipeksolu oraz ropinirolu o natychmiastowym bądź przedłużonym uwalnianiu uważano za takie samo leczenie.

Z 23 badań dotyczących wczesnego stadium choroby Parkinsona, 20 badań obejmowało okres obserwacji wynoszący 11–16 tygodni, a 11 badań okres obserwacji wynoszący 20–24 tygodnie. Dwa badania dotyczyły bezpośredniego porównania pomiędzy dwoma lekami z grupy niesporyszowych agonistów receptora dopaminy, a przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było w przypadku badań porównujących pramipeksol, ropinirol lub rotygotynę względem: placebo, lewodopa w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy lub sporyszowych agonistów receptora dopaminy. Natomiast w przypadku choroby Parkinsona w zaawansowanym stadium z 22 włączonych do opracowania badań, w 13 przedstawiono dane dotyczące okresu obserwacji wynoszącego 11–16 tygodni oraz również w 13 badaniach zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 24–28 tygodni. Tylko jedno badanie dotyczyło bezpośredniego porównania pomiędzy dwoma lekami z grupy niesporyszowych agonistów receptora dla dopaminy, a przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było w przypadku badań porównujących pramipeksol, ropinirol lub rotygotynę względem: lewodopy w połączeniu z inhibitorem dekarboksylazy lub sporyszowych agonistów receptora dopaminy.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki porównania ropinirolu z pramipeksolem, uzyskane po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej badań dotyczących pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona oraz po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej badań dotyczących pacjentów z zaawansowanym stadium choroby Parkinsona.

Tabela 46. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej ropinirolu względem pramipeksolu w terapii wczesnego stadium choroby Parkinsona przedstawione w ramach opracowania [70].

Punkt końcowy	MD [95% CrI] Okres obserwacji: 10–16 tygodni	MD [95% CrI] Okres obserwacji: 24–28 tygodni
Poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego ¹	-0,11 [-2,24; 2,25]	-0,72 [-2,82; 1,64]
Poprawa czynności ruchowych ¹	0,57 [-1,70; 2,76]	-0,71 [-3,15; 1,84]
Ogólna poprawa ²	0,15 [-1,94; 2,22]	-0,25 [-4,67; 4,34]

¹ poprawa oceniana za pomocą Ujednoliconej Skali Liczbowej Choroby Parkinsona; ² ogólna poprawa definiowana jako suma punktów uzyskanych podczas oceny sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz czynności ruchowych za pomocą UPDRS. Ujemna wartość MD wskazuje na przewagę ropinirolu.

Wyniki analizy przeprowadzonej w populacji pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona wykazały, że zastosowanie pramipeksolu względem placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem objawów choroby w czasie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II w okresie obserwacji wynoszącym 11-16 tygodni. Z kolei, zastosowanie ropinirolu w porównaniu do placebo w analogicznej populacji pacjentów nie wpłynęło na istotne zmniejszenie nasilenia objawów choroby ocenianych w skali UPDRS II w analogicznym okresie obserwacji [70].

Ocena stopnia redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III i objawów analizowanych łącznie w skali UPDRS II+III wykazała, że zarówno pramipeksol, jak i ropinirol w podobnym stopniu charakteryzują się istotnie statystycznie lepszą skutecznością niż placebo. Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 24-28-tygodni wskazała na istotną przewagę pramipeksolu i ropinirolu względem placebo dla wszystkich trzech ocenianych punktów końcowych [70].

Tabela 47. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej ropinirolu względem pramipeksolu w terapii zaawansowanej postaci choroby Parkinsona przedstawione w ramach opracowania [70].

Punkt końcowy	MD [95% CrI]	
	Okres obserwacji: 10–16 tygodni	Okres obserwacji: 24–28 tygodni
Poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego ¹	0,18 [-1,27; 1,62]	0,02 [-1,29; 1,31]
Poprawa czynności ruchowych ¹	0,00 [-3,73; 3,83]	0,74 [-3,58; 2,28]
Redukcja czasu trwania okresu wyłączenia (off-time)	-0,11 [-0,74; 0,91]	0,45 [-0,89; 1,59]

¹ poprawa oceniana za pomocą UPDRS. Ujemna wartość MD wskazuje na przewagę ropinirolu.

W przypadku pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, istotne zmniejszenie nasilenia objawów związanych z codzienną aktywnością i objawów motorycznych ocenianych odpowiednio w skali UPDRS II i UPDRS III, a także skrócenie czasu trwania fazy „off” (godziny/dobę) obserwowano zarówno w wyniku stosowania pramipeksolu, jak i ropinirolu w porównaniu do placebo. Raportowane różnice względem placebo osiągnęły istotność statystyczną w okresie obserwacji wynoszącym 11-16 tygodni, jak 24-28 tygodni [70].

Wyniki niniejszej metaanalizy sieciowej można uogólnić na populację pacjentów o cechach demograficznych i klinicznych podobnych do tych jakie wykazywali chorzy włączeni do uwzględnionych badań klinicznych, jak i w przypadku przyjmowania analizowanych preparatów w dawkach zbliżonych do tych stosowanych w badaniach. W przypadku pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium wczesnym, korzystnego wpływu pramipeksolu i ropinirolu na aktywność dnia codziennego i funkcje ruchowe należy oczekiwać u tych chorych, którzy w praktyce klinicznej stosują analizowane preparaty, w zakresie takich samych dawek jak w uwzględnionych badaniach klinicznych. Analogicznej skuteczności klinicznej pramipeksolu oraz ropinirolu można oczekiwać w przypadku pacjentów w wieku około 45-75 lat, u których choroba została zdiagnozowana nie wcześniej niż w czasie ostatnich 4 lat i której nasilenie odpowiada stadium <3 według Hoehn&Yahr'a [70].

W odniesieniu od zaawansowanego stadium choroby, zbliżoną skuteczność pramipeksolu i ropinirolu można oczekiwać u pacjentów w wieku 45-75 lat stosujących ww. preparaty w zakresie dawek podawanych w badaniach klinicznych, u których chorobę zdiagnozowano w przybliżeniu 4-10 lat temu i której nasilenie odpowiada stadium >2,5 według Hoehn&Yahr'a [70].

Na podstawie badania [74] stwierdzono, że stosowanie agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą jest bardziej skuteczne niż monoterapia lewodopą w zakresie redukcji objawów choroby Parkinsona.

Dodatkowo, podawanie agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą wydają się być szczególnie przydatne w przypadku pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiło zjawisko „*wearing off*” podczas terapii lewodopą [74]. Stosowanie agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem objawów choroby w czasie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II, objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III, skróceniem czasu trwania fazy „*off*” (godziny/dobę) oraz zmniejszeniem stosowanej dawki lewodopy w porównaniu do stosowania samej lewodopy. Zarówno pramipeksol jak i ropinirol stosowane w skojarzeniu z lewodopą wykazywały istotne statystycznie zmniejszenie objawów nasilenia choroby, ocenianych w skali UPDRS II i UPDRS III w porównaniu do terapii samą lewodopą. Natomiast analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że dyskinezy i halucynacje występowały istotnie statystycznie częściej w przypadku stosowania terapii agonistami dopaminy w skojarzeniu z lewodopą czy też w przypadku stosowania pramipeksolu lub ropinirolu w skojarzeniu z lewodopą w porównaniu do leczenia lewodopą w monoterapii. Z kolei w przypadku pirybedylu podawanego w skojarzeniu z lewodopą nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia objawów choroby w czasie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz częstości występowania dyskinez w porównaniu do monoterapii lewodopą [74].

Wyniki raportowane w opracowaniach wtórnych wskazywały, że pramipeksol charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Niemniej, halucynacje występowały częściej u pacjentów stosujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo [72], a dodatkowo na podstawie zestawienia wyników, uzyskanych w wyniku porównania pramipeksolu oraz ropinirolu względem placebo zaprezentowanych w badaniu [78] stwierdzono, że w odniesieniu do placebo pramipeksol charakteryzował się istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia halucynacji niż ropinirol [78]. Z kolei, ryzyko wystąpienia niedociśnienia obserwowane podczas terapii ropinirolem w porównaniu do placebo, było czterokrotnie wyższe niż ryzyko niedociśnienia występujące w przypadku leczenia pramipeksolem względem placebo [78]. Podczas leczenia pramipeksolem obserwowano również wyższe ryzyko wystąpienia dyskinezy w porównaniu do stosowania placebo [74], [75], ale równocześnie ryzyko to było niższe u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u osób leczonych ropinirolem [75]. Dodatkowo, częstość występowania dyskinez była wyższa podczas stosowania lewodopy niż w przypadku terapii agonistami dopaminy, w tym pramipeksolem [71], [77], natomiast u pacjentów leczonych pramipeksolem, u których pojawiły się długotrwałe komplikacje motoryczne po terapii lewodopą, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie tego punktu końcowego w odniesieniu do placebo [72]. Również inne zaburzenia motoryczne takie jak: zjawisko wyczerpania dawki - „*wearing-off*” czy zjawisko przełączania „*on-off*” występowały częściej u pacjentów leczonych lewodopą niż podczas terapii pramipeksolem [71]. W przypadku pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, u których wystąpiły fluktuacje po stosowaniu lewodopy, podczas terapii pramipeksolem obserwowano istotną statystycznie: redukcję czasu trwania stanów „*off*” oraz zmniejszenie stosowanej dawki lewodopy w porównaniu do stosowania placebo [72]. Ponadto, podczas

leczenia pramipeksolem obserwowano zmniejszenie objawów depresyjnych i wzmocnienie motywacji u pacjentów [73]. W przeglądzie systematycznym [84] podkreślono, że istnieją wiarygodne dowody naukowe wskazujące na skuteczność pramipeksolu w terapii skojarzonej z lewodopą w zakresie poprawy jakości życia pacjentów z fluktuacjami motorycznymi typu *wearing-off* oraz u chorych bez fluktuacji motorycznych/dyskinez lecz z rozpoznaniem depresji.

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na udokumentowaną skuteczność pramipeksolu w leczeniu objawów choroby Parkinsona oraz na jego dobrą tolerancję, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie. Dodatkowo Autorzy meta-analizy sieciowej [70], wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną pramipeksolu względem ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, natomiast brak jest opracowań wtórnych, w których pośrednio porównywano efektywność kliniczną pramipeksolu względem pirybedylu.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) w porównaniu do wybranych komparatorów – ropinirolu i pirybedylu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”). Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

Choroba Parkinsona to przewlekła, postępująca choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego, należąca do chorób układu pozapiramidowego. Powodowana jest stopniowym zanikiem komórek nerwowych w niektórych regionach mózgu, przy czym bezpośrednią przyczyną wystąpienia objawów choroby jest niedobór dopaminy w mózgu [140].

Szacuje się, że w Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80 000 osób [141], a roczna liczba nowych zachorowań wynosi 20 przypadków na 100 tysięcy osób [139]. Natomiast w populacji światowej na chorobę Parkinsona choruje około 100–180 na 100 tysięcy osób [139], [142].

Celem leczenia choroby Parkinsona jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby, ograniczenie niekorzystnego działania stosowanej farmakoterapii oraz jak najdłuższe utrzymanie chorego w stanie funkcjonalnej niezależności [139]. Obecnie w leczeniu choroby Parkinsona stosuje się przede wszystkim leczenie objawowe obejmujące zarówno leczenie farmakologiczne (leki zwiększające wytwarzanie dopaminy np. lewodopa, leki zwiększające jej uwalnianie np. amantadyna, leki hamujące metabolizm dopaminy np. rasagilina, entakapon, leki pobudzające receptory dopaminergiczne np. pergolid, bromokryptyna, piribedyl, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna, apomorfina oraz leki cholinolityczne np. biperiden, pridinol) [143], a także leczenie nefarmakologiczne oraz operacyjne [139].

Interwencja wnioskowana – pramipeksol jest lekiem należącym do grupy agonistów dopaminy. Lek ten jest zdolny do wiązania się selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych w chorobie Parkinsona na skutek pobudzenia receptorów dopaminy w ciele prążkowym [56].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [125].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona zalecają stosowanie w pierwszej linii leczenia takich leków jak: lewodopa [148], [149], [150], [151], [152], [154], [155], [156] agoniści dopaminy [148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], inhibitory MAO-B [148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], inhibitory COMT [148], [150], [151], [152], [153], [154], [155], amantadyna COMT [148], [150], [151], [152], [153], [154], [155] oraz leki cholinergiczne [148], [149], [150], [151], [152], [154], [155]. Również polskie wytyczne zalecają w leczeniu choroby Parkinsona stosowanie: lewodopy [144], [145], agonistów dopaminy [144], [145], inhibitorów MAO-B [144], [145], inhibitorów COMT [144], [145], amantadyny [144], [145] oraz leków cholinergicznyc [144], [145]. Natomiast w przypadku choroby zaawansowanej jako wskazaną terapię wymieniają: stymulację struktur głębokich mózgu [144], [145], [147], podskórne podawanie apomorfiny [144], [145], [146], [147], zastosowanie dojelitowego żelu zawierającego lewodopę/karbidopę [144], [145], [146], [147].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (pramipeksolu) względem wybranego komparatora – ropinirolu w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona rozpoznaną *de novo* (stadium 1-2 według Hoehn/Yahr) [1]. Odnaleziono także jedno prospektywne badanie bez randomizacji, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne pramipeksolu i ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą [bez wyodrębnienia podgrup]) u pacjentów z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania [41]. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z randomizacją ani badań o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących pramipeksol z ropinirolem w terapii skojarzonej z lewodopą, jak również jakichkolwiek badań porównujących efekty kliniczne pramipeksolu z pirybedylem, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu z ropinirolem oraz z pirybedylem (w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) poprzez wspólny komparator. Po ponownym przeszukaniu medycznych baz danych i analizie możliwości wykonania porównań pośrednich w oparciu o zidentyfikowane badania w niniejszej analizie uwzględniono ostatecznie randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące:

- pramipeksol z placebo w monoterapii [2], [3], [4], [5], [6], [7] (6 badań), a także pramipeksol z placebo w skojarzeniu z lewodopą [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] (14 badań),
- ropinirol z placebo w monoterapii [22]–[23], [24], [25], [26] (5 badań) oraz ropinirol z placebo stosowane w skojarzeniu z lewodopą [27], [28], [29], [30] (4 badania),
- pirybedyl z placebo w monoterapii [31] (1 badanie) oraz pirybedyl z placebo stosowane w skojarzeniu z lewodopą [32] (1 badanie).

Wyżej wymienione badania kliniczne są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych. **W skali GRADE poziom dowodów naukowych z wszystkich ww. badań RCT został określony jako wysoki** (badania randomizowane i podwójnie zamaskowane), **z wyjątkiem badania [1], którego poziom dowodów naukowych w skali GRADE został oceniony jako średni**, ze względu na pojedyncze zamaskowanie próby. **Wiarygodność badań RCT [3], [20], [25], [27], [28] oceniono na 5 punktów w skali Jadad; badań [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [16], [18], [19], [22], [24], [31] na 4 punkty w skali Jadad** (brak opisu zamaskowania lub zastosowanej metody randomizacji), a **badania [1], [2], [13], [14], [15], [17], [23], [26], [29], [30], [32] na 3 punkty w skali Jadad** (brak opisu zamaskowania i randomizacji). **Badania [5], [6], [13], [14], [26] i [30] były badaniami typu superiority względem placebo** (testujące hipotezę o wyższości badanego leku nad placebo), natomiast **w publikacjach do badań: [1], [2], [3], [4], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [22], [23], [24], [25], [27], [28], [29], [31], [32] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority). Autorzy analizy założyli, że badania: [1], [2], [3], [4], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [22], [23], [24], [25], [27], [28], [29], [31], [32] były badaniami typu superiority względem placebo.**

Wiarygodność prospektywnego badania kohortowego [41] w skali NOS została oceniona wysoko, a poziom dowodów naukowych według GRADE określono jako średni (stopień B w skali A-B-C).

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu uczestniczyły osoby z idiopatyczną chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [2], [3], [4], [5], [6], [7], [9]³ (pramipeksol, monoterapia); [8], [10], [11] (pramipeksol, terapia skojarzona z lewodopą); [22]-[23], [24], [25], [26] (ropinirol, monoterapia), [31] (pirybedyl, monoterapia); [32] (pirybedyl, terapia skojarzona z lewodopą), jak również w zaawansowanym stadium choroby (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [28], [29], [30] (pramipeksol, terapia skojarzona z lewodopą); [28], [29], [30] (ropinirol terapia skojarzona z lewodopą). Natomiast w badaniu [27], porównującym ropinirol względem placebo, wzięli udział pacjenci w stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a. Dodatkowo, do badania kohortowego [41] włączono pacjentów z chorobą w różnym stadium zaawansowania, bez demencji i innych zaburzeń funkcji poznawczych. Ponieważ nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania ropinirolu z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu

³ W badaniu [9] uwzględniono pacjentów w stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a.

(terapia skojarzona z lewodopą) tylko w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a). Natomiast w przypadku pirybedylu nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania tego leku z placebo, podawanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, z tego względu możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej pramipeksolu względem pirybedylu tylko w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium choroby (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a).

W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do analizy klinicznej w znacznym stopniu odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania pramipeksolu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, w których podawano jedynie zarejestrowane dawki leków, zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych. Pramipeksol (Hitoff®) w monoterapii stosowano: w dawce 2,1 mg/dobę (dawka mogła być zwiększana w trakcie trwania badania) w przypadku badania [1], w dawkach wzrastających począwszy od 0,3-0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę) w przypadku badań [2], [3], [4], [5], [6], natomiast w badaniu [7] stosowano niskie dawki leku wynoszące od 1,0 do 1,5 mg/dobę, zarówno w fazie titracji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego. W przypadku leczenia skojarzonego z lewodopą, pramipeksol podawano: w dawkach wzrastających począwszy od 0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę) w przypadku badań [8], [9], [10], [13], [16], [17], [18], [19], [20], w dawkach wzrastających począwszy od 0,375 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 3,0 mg/dobę (w dawkach podzielonych – 3x/dobę) w przypadku badania [11], w dawkach wzrastających począwszy od 0,20 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 5,0 mg/dobę w badaniach [12], [15] lub w dawkach wzrastających począwszy od 0,25 mg/dobę do maksymalnej dawki podtrzymującej wynoszącej 4,5 mg/dobę w przypadku badania [14]. Ropinirol (Requip®) w monoterapii stosowano: w dawce 15 mg/dobę (dawka mogła być zwiększana w trakcie trwania badania) w przypadku badania [1], w dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 24,0 mg/dobę w przypadku badań [22]-[23], [25], [26] lub w dawkach od 1,0 do maksymalnej - 10,0 mg/dobę w badaniu [24]. Ropinirol stosowany w terapii skojarzonej z lewodopą, podawano w: dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 24,0 mg/dobę w przypadku badań [28], [30], dawkach wzrastających od 0,75 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 15,0 mg/dobę w przypadku badania [29] lub w dawkach od 1,0 do dawki maksymalnej - 8,0 mg/dobę w badaniu [27]. Z kolei pirybedyl (Pronoran®) w monoterapii, podawano w dawkach wzrastających od 50 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 300 mg/dobę [31], a w skojarzeniu z lewodopą lek ten stosowano w

dawkach wzrastających od 50 mg/dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 450 mg/dobę [32]. **Zatem, reprezentatywność interwencji była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków oraz możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów.**

Wyniki porównania pramipeksolu, ropinirolu i pirybedylu z placebo w uwzględnionych badaniach klinicznych podano dla okresu obserwacji wynoszącego 9-39 tygodni [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [22]-[23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], a w przypadku bezpośredniego porównania pramipeksolu z ropinirolem dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące [1].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonych efektów leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych próbach klinicznych jest umiarkowanie wysokie.

W badaniach z randomizacją stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: wystąpienie zjawiska *wearing-off*, zmiana nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III, wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa stanu klinicznego w skali CGI lub jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych, ryzyko wycofania z badania z powodu braku skuteczności, zmiana nasilenia objawów ocenianych w subskali UPDRS II + III, zmiana nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II, konieczność zastosowania „ratunkowego” lewodopy. W analizie profilu bezpieczeństwa pramipeksolu oceniano ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, określonych działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych typowych dla agonistów dopaminy) oraz wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Spśród wszystkich skal stosowanych do oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona, skala UPDRS jest najpowszechniej i najczęściej używana. Składa się z czterech części: UPDRS I dotyczącej oceny stanu intelektualnego i zaburzeń nastroju, UPDRS II dotyczącej aktywności dnia codziennego, UPDRS III dotyczącej funkcji motorycznych oraz UPDRS IV dotyczącej występujących powikłań podczas leczenia. Jedną z głównych zalet skali UPDRS jest to, że jej poszczególne składowe pozwalają na wychwycenie wielu aspektów charakterystycznych dla choroby Parkinsona. Ze względu na jej szerokie zastosowanie oraz globalną akceptację jako standardowego narzędzia klinicznego do oceny nasilenia choroby Parkinsona, skala UPDRS jest wykorzystywana w licznych badaniach wieloośrodkowych, dotyczących zarówno wczesnej jak i zaawansowanej postaci choroby Parkinsona. Kolejną unikalną zaletą skali UPDRS jest dostępność nagrań edukacyjnych pozwalających na normalizację jej

zastosowania w praktyce, co pozwala na zwiększenie wiarygodności przeprowadzanej oceny pomiędzy różnymi ośrodkami [157].

W przypadku pacjentów przyjmujących lewodopę często dochodzi do wystąpienia fluktuacji motorycznych oraz dyskinez podczas stosowanej terapii. Objawy te występują najczęściej u pacjentów młodszych (poniżej 50. roku życia) i są one specyficzne dla terapii lewodopą, jakkolwiek występują także w trakcie stosowania agonistów dopaminy. Fluktuacjami motorycznymi określane są zmiany pomiędzy stanem włączenia „on”, w czasie których pacjent wykazuje dobrą reakcję na zastosowane leczenie a stanem wyłączenia „off”, podczas którego u pacjenta występują objawy charakterystyczne dla choroby Parkinsona. Wśród fluktuacji motorycznych często występujących podczas terapii lewodopą należy wymienić m.in.: zjawisko wyczerpywania dawki – „*wearing off*”, nieprzewidywalne przełączenia do stanu „off”, ostrą akinezję oraz brak przełączenia na stan „on” – „*failure of on-response*”. Natomiast dyskinezy są to mimowolne ruchy, inne niż drżenie, które występują w wyniku bezpośredniego, długotrwałego działania lewodopy. Z uwagi na to, że zjawiska te pozostają zależne od leczenia lewodopą, są one trudne do leczenia, ponieważ zmniejszenie dawki lewodopy mogłoby oznaczać mniej fluktuacji, ale równocześnie prowadzi do nawrotu innych symptomów, takich jak drżenie, sztywność czy spowolnienie ruchów [158].

Przeprowadzona analiza na podstawie wyników randomizowanego badania [1] dotyczącego bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona wykazała, że pramipeksol jest równie skuteczny i bezpieczny jak ropinirol w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Wyniki te potwierdzają także rezultaty przeprowadzonego pośredniego porównania efektów klinicznych pramipeksolu i ropinirolu z wykorzystaniem wspólnego komparatora jakim było placebo. Porównanie pośrednie wykazało, że pramipeksol stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium charakteryzuje się porównywalną do ropinirolu skutecznością kliniczną, a także zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Jednak należy zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia senności, wymiotów i wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku stosowania pramipeksolu niż ropinirolu. Wyniki badania kohortowego [41] wykazały z kolei, że pramipeksol stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą wiąże się ze zmiennie mniejszym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnej apatii w bezpośrednim porównaniu z ropinirolem.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną pramipeksolu względem drugiego komparatora jakim był pirybedyl. Przeprowadzone porównanie pośrednie efektów klinicznych pramipeksolu względem pirybedylu (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora) wykazało, że pramipeksol

stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą, jest równie skuteczny jak pirybedyl w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym/umiarkowanym stadium nasilenia choroby, a także charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym od 11 do 33 tygodni. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki uzyskane na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego mogą być obciążone pewnym błędem wynikającym między innymi z: różnicy w długości trwania okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi badaniami (krótszy bądź dłuższy okres obserwacji może prowadzić do faworyzowania jednego z leków, w przypadku gdy wystąpienie danego zdarzenia jest funkcją czasu), a także stosowania terapii dodatkowych (jednoczesne stosowanie amantadyny lub leków antycholinergiczných było dozwolone w badaniach dotyczących pramipeksolu w przeciwieństwie do badań oceniających pirybedyl). Dodatkowo ze względu na brak odpowiednich badań dotyczących efektywności klinicznej pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium, niemożliwe było przeprowadzenie porównania efektów klinicznych pramipeksolu względem pirybedylu w późniejszych stadiach choroby.

Przedstawione powyżej wyniki porównań pramipeksolu z wybranymi komparatorami wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną, a także zbliżony profil bezpieczeństwa pramipeksolu oraz ropinirolu i pirybedylu pod względem analizowanych punktów końcowych, takich jak: ryzyko wystąpienie zjawiska *wearing-off*, zmiana nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III, wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa stanu klinicznego w skali CGI lub jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II + III o co najmniej 20% względem wartości początkowych, ryzyko wycofania z badania z powodu braku skuteczności, zmiana nasilenia objawów ocenianych w subskali UPDRS II + III, zmiana nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II czy też konieczność zastosowania „ratunkowego” lewodopy. Ponieważ celem leczenia pacjentów z chorobą Parkinsona jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby, zatem w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty.

Należy podkreślić, że wartość wyników porównań pośrednich cechuje umiarkowana wiarygodność, ponieważ porównanie pośrednie zawsze jest obciążone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w wyniku porównania poprzez wspólny komparator kilku różnych badań klinicznych, co przekłada się na ograniczenie wiarygodności analizy otrzymanych wyników. Porównanie pośrednie, mimo że jest mniej wiarygodne od porównania bezpośredniego, pozwala jednak wyciągnąć pewne wnioski odnośnie efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku badań typu *head-to-head*.

Wyniki i wnioski przedstawione w ramach odnalezionych opracowań (badań) wtórnych potwierdzają skuteczność pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [81]. Autorzy przeprowadzonej w ramach badania [70] metaanalizy sieciowej opartej na modelu bayesowskim, wskazują na porównywalną skuteczność pramipeksolu i ropinirolu w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów w czasie aktywności dnia codziennego oraz zmniejszenia nasilenia objawów motorycznych u pacjentów zarówno we wczesnym jak i w zaawansowanym stadium choroby, a także skrócenia czasu trwania stanów „off” u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona. Nie odnaleziono natomiast żadnych opracowań wtórnych, w których porównywano pośrednio efektywność kliniczną pramipeksolu względem pirybedylu.

Podsumowując, wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych, które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów wykazują pewne rozbieżności wynikające najprawdopodobniej z różnic pomiędzy badaniami pierwotnymi, które zostały włączone do poszczególnych opracowań oraz zastosowania różnych metod analitycznych wykorzystujących dostępne dane. Niemniej **wyniki raportowane w ww. opracowaniach wtórnych pozostają zgodne z wynikami i wnioskami z niniejszej analizy klinicznej tj. potwierdzają skuteczność pramipeksolu w leczeniu objawów choroby Parkinsona oraz wskazują na porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa pramipeksolu i ropinirolu.**

Badania o niższej wiarygodności oraz badania RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy również potwierdzają skuteczność pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona [42], [43], [44], [45], [46], [48], [49], [50], [53], [55], niemniej żadne z tych badań nie dotyczyło bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem pirybedylu czy ropinirolu (odnaleziono tylko jedno prospektywne badanie kohortowe [41], które zostało opisane powyżej oraz jedno badanie retrospektywne [47], w którym porównano częstość przerywania leczenia przez pacjentów z chorobą Parkinsona stosujących ropinirol lub pramipeksol w ramach praktyki klinicznej w zestawieniu z analogicznymi wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych z randomizacją). W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wyniki badań o niższej wiarygodności oraz innych badań RCT, podobnie jak wyniki opracowań wtórnych, wskazują na dobrą tolerancję pramipeksolu przez pacjentów z chorobą Parkinsona.

Podsumowując, pramipeksol stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą wykazuje skuteczność kliniczną porównywalną do ropinirolu i pirybedylu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem znamienne mniejszego ryzyka wystąpienia klinicznie istotnej apatii w bezpośrednim porównaniu z ropinirolem. Ocena profilu bezpieczeństwa wskazała, że pramipeksol był równie dobrze tolerowany jak analizowane komparatory, niemniej ryzyko wystąpienia senności, wymiotów i wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w dłuższym okresie obserwacji było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku stosowania pramipeksolu niż

ropinirolu. Uwzględniając porównywalną skuteczność pramipeksolu i analizowanych komparatorów oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa wydaje się, że pramipeksol stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia porównań pośrednich na których oparte jest niniejsze wnioskowanie, wynikające między innymi z różnic w długości trwania okresu obserwacji oraz w zakresie stosowanych terapii dodatkowych w poszczególnych badaniach klinicznych.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu względem ropinirolu w analizowanym wskazaniu [1],
- jedyne zidentyfikowane badanie RCT [1] dotyczące bezpośredniego porównania pramipeksolu z ropinirolem w monoterapii dotyczyło tylko pacjentów w bardzo wczesnym stadium choroby Parkinsona i nie obejmowało oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych agonistów dopaminy,
- odnalezione prospektywne badanie [41] bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu i ropinirolu w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania zostało przeprowadzone bez randomizacji oraz zamaskowania,
- w badaniu kohortowym [41] pramipeksol oraz ropinirol stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą, a wyniki przedstawiono łącznie; ponadto, w badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa obu leków,
- nie odnaleziono żadnych badań klinicznych pozwalających na porównanie efektywności klinicznej pramipeksolu i ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą,
- zidentyfikowane badania [1] i [41] dotyczyły bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej pramipeksolu i ropinirolu w zakresie, odpowiednio: oceny efektu wyczerpywania się działania leku [1] oraz wpływu leczenia na zmiany nasilenia objawów neuropsychiatrycznych [41],
- w związku z powyższym, w oparciu o ww. badania kliniczne niemożliwe było oszacowanie dokładnych efektów klinicznych pramipeksolu i ropinirolu w kontekście leczenia objawów

- Parkinsona, jak i porównanie profilu bezpieczeństwa obu agonistów dopaminy; konieczne było więc przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych, jak i badań kohortowych o niższej wiarygodności bezpośrednio porównujących pramipeksol z pirybedylen (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) w analizowanym wskazaniu,
 - ocenę efektów klinicznych pramipeksolu względem ropinirolu i pirybedylu oparto na porównaniach pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo), które zawsze jest obciążone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator kilku różnych badań klinicznych,
 - zidentyfikowane badania wykorzystane do porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu, stosowanych zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z lewodopą, dotyczyły tylko pacjentów w wczesnym/umiarkowanym stadium choroby Parkinsona,
 - nie odnaleziono żadnych wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania pirybedylu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą) u pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego z pramipeksolem,
 - ze względu na dużą różnicę w zakresie okresu obserwacji przeciwwskazane było przeprowadzenie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa pramipeksolu i pirybedylu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą,
 - w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu w terapii skojarzonej z lewodopą, u pacjentów nie występowały wyjściowo fluktuacje motoryczne w trakcie dotychczasowego leczenia, co może stanowić pewną niezgodność z pełnym wskazaniem do stosowania pramipeksolu w przypadku terapii skojarzonej z lewodopą, jakkolwiek u chorych w ww. badaniach występowały drżenia (w tym nasilone lub/i odporne na leczenie) stąd też można założyć że dotychczasowa terapia za pomocą lewodopy nie była w pełni skuteczna,
 - badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pramipeksolu względem pirybedylu (terapia skojarzona z lewodopą) różniły się pod względem nasilenia objawów mogących świadczyć o skuteczności dotychczasowego leczenia, w tym m.in. leczenia lewodopą:
 - w badaniach: [8], [10] dotyczących pramipeksolu, u chorych występowało nasilone lub/i odporne na leczenie drżenie, co może świadczyć o ograniczonej skuteczności dotychczasowej terapii, w tym terapii lewodopą,
 - w badaniach [9], [11] dotyczących pramipeksolu – lewodopę podawano w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc i potwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, natomiast w badaniu [32] dotyczącym pirybedylu - lewodopę stosowano dłużej niż 6 miesięcy (krócej niż 8 lat) i obserwowano nieodpowiednią kontrolę objawów przez co najmniej ostatni miesiąc (raportowano m.in. drżenia),
 - u pacjentów w badaniu [11] objawy choroby były dobrze kontrolowane za pomocą dotychczasowego leczenia, w tym terapii lewodopą (brak fluktuacji motorycznych), ponadto u

pacjentów uwzględnionych w badaniu [32] również nie występowały fluktuacje motoryczne w trakcie dotychczasowego leczenia, jakkolwiek chorzy raportowali nasilone drżenia przed rozpoczęciem badania,

- w badaniu [9] uwzględniono zarówno pacjentów we wczesnym jak i zaawansowanym stadium choroby, a wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla subpopulacji w zależności od jednoczesnego stosowania lub nie – lewodopy (pacjenci poddani terapii skojarzonej musieli wykazywać dobrą odpowiedź na leczenie lewodopą), jednocześnie na podstawie dostępnych informacji nie można założyć, że wszyscy pacjenci, którzy nie otrzymywali jednocześnie lewodopy charakteryzowali się wczesnym stadium choroby,
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pramipeksolu z ropinirolem lub pirybedylem mogły różnić się w zakresie: długości okresów obserwacji, schematu leczenia współistniejącego za pomocą innych leków przeciwparkinsonowych, dawkowania lewodopy podawanej jako lek podstawowy w przypadku terapii *add-on*,
- badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się pod względem długości trwania okresu leczenia/obserwacji:
 - 9 tygodni: [2],
 - 10 tygodni: [3], [19],
 - 11 tygodni: [8], [12], [15], [21],
 - 12 tygodni: [7], [10], [11], [14], [24], [27],
 - 15 tygodni: [9],
 - 16 tygodni: [29],
 - 18 tygodni: [5], [20],
 - 23 tygodnie: [18],
 - 24 tygodnie: [22], [28], [32],
 - 28 tygodni: [31],
 - 31 tygodni: [4], [16], [17],
 - 33 tygodnie [6],
 - 36 tygodni: [13],
 - 37 tygodni: [25],
 - 40 tygodni: [26], [30],
 - 48 tygodni: [23],
- ze względu na zastosowanie niskich dawek pramipeksolu zarówno w fazie titracji jak i w trakcie leczenia podtrzymującego (niższych niż w pozostałych uwzględnionych badaniach klinicznych) wyników badania [7] nie włączono do porównań pośrednich z ropinirolem lub pirybedylem (monoterapia),
- porównania pośrednie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pramipeksolu z ropinirolem oraz pirybedylem zostały przeprowadzone w oparciu o wyniki badań charakteryzujących się jak najbardziej zbliżonym okresem obserwacji, jakkolwiek obejmującym zarówno fazę stopniowego

- zwiększania dawki, jak i fazę leczenia podtrzymującego, które to fazy w poszczególnych badaniach mogły różnić się czasem trwania. Ponadto odpowiednie, odrębne analizy wykonano dla badań, w których porównywane preparaty podawano w różnym zakresie dawek,
- różnice w długości trwania okresu obserwacji pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego mogą rzutować na uzyskane wyniki, ponieważ krótszy bądź dłuższy okres obserwacji może prowadzić do faworyzowania jednego z leków,
 - badania różniły się pod względem leczenia towarzyszącego:
 - w badaniach: [2], [3], [4], [5], [6], [7], [22]-[23], [24], [25], [26] wszyscy pacjenci mogli przyjmować selegilinę w stałej dawce,
 - w badaniu [31] jednoczesne stosowanie selegiliny było niedozwolone,
 - w badaniach: [2], [3], [4], [5], [6], [7], [24], [25], [26] wszyscy pacjenci mogli przyjmować leki antycholinergiczne w stałych dawkach,
 - w badaniach: [8], [22]-[23], [31], [32] stosowanie leków antycholinergicznych było niedozwolone,
 - w badaniach: [2], [3], [5], [6], [7], [24], [25], [26] wszyscy pacjenci mogli przyjmować leki antycholinergiczne i/lub amantadynę w stałych dawkach,
 - w badaniach: [4], [8], [22]-[23], [31], [32] stosowanie amantadyny było niedozwolone,
 - w badaniach [8], [10], [11], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [28], [29], [30] pacjenci mogli kontynuować terapię selegiliną, amantadyną lub/i lekami antycholinergicznymi w stałych dawkach,
 - podkreślić należy, że w jedynym badaniu dotyczącym zastosowania pirybedylu w monoterapii [31] niedozwolone było jednoczesne stosowanie selegiliny, amantadyny, jak i leków antycholinergicznych, podczas gdy w większości odpowiednich badań dotyczących pramipeksolu i uwzględnionych w porównaniu pośrednim jednoczesne stosowanie selegiliny było dozwolone,
 - w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu statystycznego,
 - w części publikacji dotyczących uwzględnionych badań RCT wyniki przedstawiano w sposób uniemożliwiający ich ekstrakcję i wykorzystanie do celów porównania pośredniego, lub/i nie podawano wartości liczbowych będących miarą rozrzutu (zmienności) uzyskanych wyników w postaci danych ciągłych, co również uniemożliwiało wykorzystanie ww. wyników w modelu porównań pośrednich,
 - badania uwzględnione w ramach porównań pośrednich różniły się między sobą pod względem ocenianych punktów końcowych, bądź ich definicji, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe tylko dla niewielkiej liczby punktów końcowych,
 - w badaniach uwzględnionych w ramach analizy nie oceniano wszystkich istotnych z klinicznie punktów końcowych w zakresie oceny skuteczności leczenia choroby Parkinsona, w szczególności dotyczących następowania faz/ stanów „on”-„off”,

- w badaniach uwzględnionych w ramach analizy nie było możliwości oceny punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, w związku z czym analizę przeprowadzono głównie w oparciu o surogaty,
- w analizie uwzględniono opracowania (badania) wtórne dostępne tylko w postaci abstraktów [80], [81], [85],
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania RCT:

- brak opisu metody randomizacji w badaniach [2], [4], [9], [12], [13], [14], [23], [29], [31], [32],
- brak opisu metody zamaskowania w badaniach [1], [13], [14], [15], [17], [23], [24], [26], [29], [30], [32],
- niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w badaniach [1], [2], [3], [5] (w grupie przyjmującej placebo), [7], [8], [9], [10], [12], [13], [15], [19] (w grupie przyjmującej placebo), [22], [23], [24], [27], [28], [32],
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): [1], [13], [16] (w grupie przyjmującej placebo), [18] (w grupie przyjmującej placebo), [22], [23], [25], [26], [27] (w grupie przyjmującej placebo), [28], [29] (w grupie przyjmującej placebo), [30], [31], (w grupie przyjmującej pirybedyl), [32] (w grupie przyjmującej pirybedyl),
- brak danych dotyczących przyjętych założeń (*superiority* czy *non-inferiority*) w badaniach: [1], [2], [3], [4], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [22], [23], [24], [25], [27], [28], [29], [31], [32] autorzy analizy założyli, że badania te były badaniami typu *superiority* względem placebo,
- badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali *Jadad*:
 - 5/5 punktów: [3], [20], [25], [27], [28],
 - 4/5 punktów: [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [16], [18], [19], [22], [24], [31],
 - 3/5 punktów: [1], [2], [13], [14], [15], [17], [23], [26], [29], [30], [32],
- zastosowanie analizy wyników polegającej na ekstrapolacji ostatniej obserwacji – LOCF w przypadku braku niektórych danych: [4], [5], [6], [8], [9], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [20], [26], [30], [31],
- w przypadku badania [21] nie odnaleziono pełnotekstowej publikacji.

Badanie o niższej wiarygodności:

- w publikacji [41] dotyczącej badania kohortowego nie podano informacji z zakresu czasu trwania okresu leczenia/obserwacji.
- badanie RTC [42] uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy wczesnym a późnym wdrożeniem leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona,

- badanie RTC [43] uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy pramipeksolem o natychmiastowym uwalnianiu a pramipeksolem o przedłużonym uwalnianiu,
- badanie RTC [44] uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ przedstawiało wyniki zbiorcze z 3 badań klinicznych z randomizacją w celu oceny preferencji pacjentów w zakresie schematu przyjmowania leku,
- badanie RTC [45] uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy skutecznością terapii opartej stosowaniu leku z grupy sporyszowych agonistów dopaminy w skojarzeniu z lewodopą do której włączono dodatkowo pramipeksol (terapia *add-on*), a skutecznością terapii, w której stosowany wcześniej lek z grupy sporyszowych agonistów dopaminy (w skojarzeniu z lewodopą) został zastąpiony pramipeksolem stosowanym w skojarzeniu z lewodopą; badanie to nie było zamaskowane,
- badanie RTC [55] uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań niższej wiarygodności, ponieważ pramipeksol podano w dawce pojedynczej,
- brak randomizacji i zamaskowania: [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [68],
- brak grupy kontrolnej w badaniach: [48], [49], [50], [51], [52], [53], [69],
- niewielkie grupy uczestników (poniżej 100 osób w ramieniu): [43], [45], [46], [47], [48], [49], [53], [55],
- brak opisu dawkowania leków: [47], [54].

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- A. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją [1], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną pramipeksolu względem ropinirolu (w monoterapii) w zakresie oceny występowania fluktuacji motorycznych związanych ze zjawiskiem skrócenia działania leku (ang. *wearing-off phenomena*; WO).

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 2,1 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 15 mg/dobę wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia zjawiska skrócenia działania leku (ang. *wearing-off*) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące, zarówno w przypadku oceny ryzyka pogorszenia objawów motorycznych raportowanych przez samych pacjentów i nie osiagających wartości krytycznej w subskali UPDRS III, jak i oceny ryzyka wystąpienia zjawiska *wearing-off* definiowanego jako pogorszenie objawów ruchowych o co najmniej 30% w subskali UDPRS III [1],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III, zarówno u pacjentów, u których nie obserwowano fluktuacji motorycznych w trakcie terapii, jak i w przypadku pacjentów, u których wystąpiło zjawisko *wearing-off* w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [1].

Analiza profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 2,1 mg/dobę w bezpośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 15 mg/dobę wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu (zaprzestania terapii) z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [1].

Tabela 48. Zestawienie wyników oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – bezpośrednie porównanie z ropinirolem (monoterapia).

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz	
[1]	Wystąpienie przejściowego zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie ≤ 17 miesięcy terapii - niepotwierdzone w subskali UPDRS III	RR=0,62 [0,21; 1,74]	$p > 0,05$	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami	
	Wystąpienie zjawiska <i>wearing-off</i> w czasie 24 miesięcy terapii - potwierdzone zmianą w subskali UPDRS III	RR=0,86 [0,40; 1,80]	$p = 0,58$		
	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	Brak fluktuacji motorycznych	WMD=-0,20 [-1,05; 0,65]		$p = 0,64$
		Fluktuacje typu <i>wearing-off</i>	WMD=0,60 [-0,91; 2,11]		$p = 0,44$

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[1]	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=1,67 [0,48; 5,92]	p>0,05	

- B. Odnaleziono 1 badanie kliniczne przeprowadzone bez randomizacji [41], w którym bezpośrednio porównywano wpływ pramipeksolu i ropinirolu na występowanie i nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona (bez demencji i zaburzeń funkcji poznawczych).

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu z ropinirolem wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia klinicznie istotnej apatii (parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podawanie pramipeksolu zamiast ropinirolu dwunastu pacjentom wiąże się uniknięciem klinicznie istotnej apatii dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w założonym okresie obserwacji),
 - brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek, klinicznie istotnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym: pobudzenia, halucynacji, urojeń, niepokoju, rozhamowania, depresji, euforii, drażliwości lub nienormalnych zachowań motorycznych.
- C. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7], [9]⁴ oraz 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania ropinirolu z placebo [22]-[23], [24], [25], [26] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a). Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej było możliwe w przypadku badań [4], [5], [6] vs. [22]-[23], [25], [26]. Natomiast porównanie pośrednie w zakresie profilu bezpieczeństwa było możliwe w przypadku badań [2], [3], [4], [5], [6] vs. [22]-[23], [24], [25], [26].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],

⁴ W badaniu [9] uwzględniono pacjentów w stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a.

- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- c. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4], [6] vs. [25], [26],
- d. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III (ocena łączna - UPDRS II+III) w okresie obserwacji wynoszącym 33-39 tygodni [6] vs. [25], [26],
- e. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako redukcja nasilenia objawów o co najmniej o 20% w skalach UPDRS II+III w okresie obserwacji wynoszącym 33-39 tygodni [6] vs. [25], [26].

Analiza profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii wykazała, że:
Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,3-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 1,0-10,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 9-12 tygodni [2], [3] vs. [24],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności lub senność w okresie obserwacji wynoszącym 9-12 tygodni [2], [3] vs. [24].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności i zaparcie w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- c. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia senności w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [5] vs. [22],
- d. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4], [6] vs. [25], [26],

- e. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, zaparcie, zmęczenie, obrzęki obwodowe lub bezsenność w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4], [6] vs. [25], [26],
- f. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia wymiotów w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [4] vs. [25], [26].

Tabela 49. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z ropinirolem (monoterapia).

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [5] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [22] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[5], [22]	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	WMD= 1,50 [-19,75; 22,75]	p=0,89	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	RB=1,11 [0,47; 2,62]	p=0,81	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 37 tygodni w badaniu [25] i 39 tygodni w badaniu [26] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[4], [6], [25], [26]	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	RR=0,71 [0,17; 2,98]	p=0,64	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
[6], [25], [26]	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III	WMD= -0,26 [20,97; 20,44]	p=0,98	
	Odpowiedź na leczenie; redukcja nasilenia objawów o $\geq 20\%$ w subskali UPDRS II+III	RB=0,85 [0,60; 1,20]	p=0,35	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 9 tygodni w badaniu [2], 10 tygodni w badaniu [3] (pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [24] (ropinirol 1,0-10,0 mg/dobę vs placebo)				
[2], [3], [24]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,81 [0,59; 1,11]	p=0,20	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [5] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [22] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[5], [22]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=1,06 [0,85; 1,32]	p=0,59	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Wycofanie z badania z powodu działań	RR=0,87 [0,17; 4,43]	p=0,86	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 37 tygodni w badaniu [25] i 39 tygodni w badaniu [26] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[4], [6], [25], [26]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,92 [0,84; 1,02]	p=0,106	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Wycofanie z badania z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych	RR=0,86 [0,39; 1,86]	p=0,697	
	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	RR=0,85 [0,25; 2,90]	p=0,79	

- D. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań RCT bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą (pacjenci we wczesnym stadium choroby – 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [9]¹, [10], [11], 9 badań RCT bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą (pacjenci we zaawansowanym stadium choroby – 2-5 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21] oraz 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące ropinirol z placebo podawanych w skojarzeniu z lewodopą pacjentom w zaawansowanym stadium choroby (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [28], [29], [30] lub w stadium umiarkowanym (stadium 1-4 według Hoehn&Yahr'a) [27]. Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej było możliwe w przypadku badań [14], [17], [18], [20], vs. [27], [28], [29], [30]. Natomiast

porównanie pośrednie w zakresie profilu bezpieczeństwa było możliwe w przypadku badań [12], [13], [14], [15], [18], [19], [20], vs. [27], [28], [29], [30].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **pramipeksolu względem ropinirolu - w skojarzeniu z lewodopą** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,2-5,0 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 1,0-8,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [14] vs. [27],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [14] vs. [27].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,25-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-15,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** redukcji nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w skali UPDRS II oraz redukcji nasilenia objawów motorycznych ocenianych w skali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 12-16 tygodni [14] vs. [29].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-15,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie [18] vs. [28],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako bardzo duża/ duża poprawa stanu klinicznego w skali CGI w okresie obserwacji wynoszącym 18-24 tygodnie [20] vs. [28],

- c. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności zastosowanej terapii w okresie obserwacji wynoszącym 31-39 tygodni [17] vs. [30].

Analiza profilu bezpieczeństwa **pramipeksolu względem ropinirolu - w skojarzeniu z lewodopą** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 2,0-5,0 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 1,0-8,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 10-12 tygodni [12], [14], [15], [19] vs. [27],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, senność, ból głowy, nudności, astenia, hipotonia ortostatyczna, splątanie, wymioty, ból brzucha lub dyskinezy w okresie obserwacji wynoszącym 10-12 tygodni [12], [14], [15], [19] vs. [27].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-15,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, ból głowy, dyskinezy, wymioty lub halucynacje w okresie obserwacji wynoszącym 16-18 tygodni [20] vs. [29].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z ropinirolem w dawce 0,75-24,0 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie [18] vs. [28],
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, senność, dyskinezy lub hipotonia ortostatyczna w okresie obserwacji wynoszącym 23-24 tygodnie [18] vs. [28],
- c. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni [13] vs. [30],

- d. **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni [13] vs. [30],
- e. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, nudności, dyskinezy lub halucynacje w okresie obserwacji wynoszącym 36-39 tygodni [13] vs. [30].

Tabela 50. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z ropinirolem (terapia skojarzona z lewodopą).

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 10 tygodni w badaniu [19], 11 tygodni w badaniach [12], [15], 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 0,2-5,0 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [27] (ropinirol 1,0-8,0 mg/dobę vs placebo).				
[14], [27] [14], [27]	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	RR=0,71 [0,01; 36,63]	p=0,863	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	RR=0,98 [0,49; 1,95]	p=0,952	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 0,25-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę vs placebo).				
[14], [29]	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	WMD= -0,25 [-14,57; 14,07]	p=0,973	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	WMD= -1,22 [-35,84; 33,40]	p=0,945	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę vs placebo).				
[20], [29]	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	RR=0,29 [0,01; 12,88]	p=0,521	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	RB=0,77 [0,50; 1,17]	p=0,218	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 23 tygodnie w badaniu [18] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[18], [28]	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	RR=0,75 [0,13; 4,39]	p=0,753	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[20], [28]	Odpowiedź na leczenie; poprawa w skali CGI	RB=0,85 [0,52; 1,40]	p=0,522	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni w badaniu [13] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 39 tygodni w badaniu [30] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo)				
[17], [30]	Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności	RR=0,13 [0,02; 1,07]	p=0,058	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 10 tygodni w badaniu [19], 11 tygodni w badaniach [12], [15], 12 tygodni w badaniu [14] (pramipeksol 2,0-5,0 mg/dobę vs placebo) oraz 12 tygodni w badaniu [27] (ropinirol 1,0-8,0 mg/dobę vs placebo).				
[12], [14], [15], [19], [27]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,94 [0,72; 1,24]	p=0,673	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Wycofanie z badania z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych	RR=3,83 [0,40; 36,38]	p=0,242	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 18 tygodni w badaniu [20] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [29] (ropinirol 0,75-15,0 mg/dobę vs placebo)				
[20], [29]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,90 [0,71; 1,12]	p=0,341	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=1,24 [0,37; 4,21]	p=0,728	
	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	RR=0,59 [0,10; 3,33]	p=0,549	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 23 tygodnie w badaniu [18] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 24 tygodnie w badaniu [28] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[18], [28]	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=1,11 [0,34; 3,67]	p=0,863	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni w badaniu [13] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 39 tygodni w badaniu [30] (ropinirol 0,75-24,0 mg/dobę vs placebo).				
[13], [30]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=1,00 [0,89; 1,14]	p=0,961	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR=0,41 [0,20; 0,85]	p=0,0167	Istotna statystycznie różnica na korzyść pramipeksolu

E. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących pramipeksol z placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7] oraz 1 badanie RCT dotyczące bezpośredniego porównania pirybedylu z placebo [31] w monoterapii u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania [stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a]. Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej było możliwe w przypadku badań [6] vs. [31]. Natomiast porównanie pośrednie w zakresie profilu bezpieczeństwa było możliwe w przypadku badań [4], [6] vs. [31].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **pramipeksolu względem pirybedylu w monoterapii** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z pirybedylem w dawce 50-300 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie wykonywania czynności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II oraz zmniejszenia nasilenia objawów motorycznych ocenianych w subskali UPDRS III w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności** w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie wystąpienia konieczności „ratunkowego” zastosowania lewodopy** w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31].

Analiza profilu bezpieczeństwa **pramipeksolu względem pirybedylu w monoterapii** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z pirybedylem stosowanym w dawce 50-300 mg/dobę (monoterapia) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych lub ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: nudności, hipotonia ortostatyczna, bezsenność, zaparcia, senność oraz obrzęki obwodowe w okresie obserwacji wynoszącym 28-33 tygodni [6] vs. [31].

Tabela 51. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z pirybedylem (monoterapia).

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (pirybedyl 50-300 mg/dobę vs placebo).				
[6], [31]	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	WMD=-2,50 [-15,00; 10,00]	p=0,6951	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III	WMD=2,20 [-23,80; 28,20]	p=0,8683	
	Wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	RR=0,54 [0,06; 4,67]	p=0,5796	
	Konieczność zastosowania lewodopy	RR=0,49 [0,22; 1,11]	p=0,0863	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 31 tygodni w badaniu [4], 33 tygodnie w badaniu [6] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 28 tygodni w badaniu [31] (pirybedyl 50-300 mg/dobę vs placebo).				
[4], [6], [31]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR=0,86 [0,73; 1,01]	p=0,0657	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami
	Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych	RR=0,74 [0,23; 2,42]	p=0,6218	
	Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	RR=0,76 [0,20; 2,95]	p=0,6951	

F. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol z placebo (w skojarzeniu z lewodopą) w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [8], [10], [11], jedno randomizowane badanie kliniczne [9], do którego włączono pacjentów w stadium zaawansowania 1-4 według Hoehn&Yahr'a oraz 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania pirybedylu z placebo (w skojarzeniu z lewodopą) u pacjentów we wczesnym stadium choroby Parkinsona (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) [32]. Przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej było możliwe w przypadku badań vs. Natomiast przeprowadzenie porównania pośrednie w zakresie profilu bezpieczeństwa nie było możliwe ze względu na zbyt duże różnice w długości trwania okresu obserwacji między badaniami [8], [10], [11], [9], a [32].

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej **pramipeksolu względem pirybedylu - w skojarzeniu z lewodopą** wykazała, że:

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-4,5 mg/dobę w pośrednim porównaniu z pirybedylem w dawce 50-450 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II oraz zmniejszenia nasilenia drżenia spoczynkowego w okresie obserwacji wynoszącym 11–16 tygodni [8] vs. [32].

Stosowanie pramipeksolu w dawce 0,375-3,0 mg/dobę w porównaniu z pirybedylem w dawce 50-450 mg/dobę (terapia skojarzona z lewodopą) wiąże się z:

- a. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** zmniejszenia nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego ocenianych w subskali UPDRS II w okresie obserwacji wynoszącym 12–16 tygodni [11] vs. [32].

Tabela 52. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z pirybedylem (terapia skojarzona z lewodopą).

[Ref.]	Punkt końcowy	Parametr względny [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 11 tygodni w badaniu [8], 12 tygodni w badaniu [10] (pramipeksol 0,375-4,5 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [32] (pirybedyl 50-450 mg/dobę vs placebo).				
[8], [10], [32]	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	WMD= -2,90 [-16,5; 10,25]	p=0,6656	
	Zmiana nasilenia drżenia spoczynkowego (punkt 20. subskali UPDRS III)	WMD= -1,90 [-11,45; 7,65]	p=0,6965	
Porównanie pośrednie: dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni w badaniu [11], (pramipeksol 0,375-3,0 mg/dobę vs placebo) oraz 16 tygodni w badaniu [32] (pirybedyl 50-450 mg/dobę vs placebo)				
[11], [32]	Zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II	WMD= -0,60 [-14,41; 13,21]	p=0,9322	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami

- G. Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [46]–[54] oraz badań RCT, które nie spełniły kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej [42]–[45], [55] potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie wskazujące, że pramipeksol jest skuteczny w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
- H. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [56]–[69], [78], [79], [80], [85] potwierdza wyniki uzyskane w niniejszej analizie. Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących podczas terapii pramipeksolem zaliczono: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Natomiast działania niepożądane raportowane przez pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, którzy równocześnie przyjmowali lewodopę, to przede wszystkim: hipotensja ortostatyczna, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, bezsenność, zawroty głowy, halucynacje, przypadkowe zranienia, zaburzenia snów, splątanie, zaparcia, astenia, senność, dystonia, zaburzenia chodu, hipertonia, suchość w jamie ustnej, amnezja, zwiększona częstość oddawania moczu. Należy podkreślić, że **większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem, a także pojawiała się zazwyczaj na początku leczenia i ustępowała w czasie kontynuacji terapii.** Dostępne raporty przypadków, wyniki badania retrospektywnego [58], [68] i przeglądu systematycznego [85] sugerują natomiast, że terapia pramipeksolem może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym (niewydolność serca).

- I. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [70]–[84] potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, wskazujące że pramipeksol jest skuteczny w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo Autorzy opracowań wtórnych, na podstawie wykonanych porównań pośrednich/ metaanaliz sieciowych wskazują na zbliżoną skuteczność pramipeksolu i ropinirolu w analizowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano żadnych badań (opracowań) wtórnych, w których przeprowadzono pośrednie porównanie efektywności klinicznej pramipeksolu względem pirybedylu.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne

PRAMIPEKSOL VS ROPINIROL – porównanie bezpośrednie

Monoterapia

- [1] Thomas A, Bonanni L, Di Iorio A, i wsp. End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006 Dec;253(12):1633-9.

PRAMIPEKSOL VS ROPINIROL – porównanie pośrednie (wspólny komparator - placebo)

Pramipeksol vs placebo; monoterapia

- [2] Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, i wsp. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1995 Aug;18(4):338-47.
- [3] [Parkinson Study Group] Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA*. 1997 Jul 9;278(2):125-30.
- [4] Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):724-8.
- [5] Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, i wsp. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2542-9.
- [6] Poewe W, Rascol O, Barone P, i wsp. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):759-66.
- [7] Kieburtz K; Parkinson Study Group PramiBID Investigators. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2011 Jan;26(1):37-44.

Pramipeksol vs placebo; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

- [8] Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–20.
- [9] Wong KS, Lu CS, Shan DE, i wsp. Efficacy, safety and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2003; 216: 81–7.
- [10] Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, i wsp. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 2003 Nov;18(11):1324-31.
- [11] Barone P, Poewe W, Albrecht S, i wsp. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):573-80.
- [12] Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 1998 May;5(3):235-242.
- [13] Guttman M, and the International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1060–5.
- [14] Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1149–56.
- [15] Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436–41.

- [16] Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162–8.
- [17] Möller JC, Oertel WH, Köster J, i wsp. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005;20 (5):602–610.
- [18] Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513–520.
- [19] Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clin Neuropharmacol.* 2007 Mar-Apr;30(2):72-85.
- [20] Schapira AH, Barone P, Hauser RA, i wsp. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2011 Aug 23;77(8):767-74.
- [21] Molho ES, Factor SA, Weiner WJ, i wsp. The use of pramipexole, a novel dopamine (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1995;45:225-30.

Ropinirol vs placebo; monoterapia

- [22] Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, i wsp. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology.* 1997 Aug;49(2):393-9.
- [23] Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, i wsp. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. Ropinirole Study Group. *Arch Neurol.* 1998 Sep;55(9):1211-6.
- [24] Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, i wsp. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998 Mar-Apr;21(2):101-7.
- [25] Giladi N, Borojerd B, Korczyn AD, i wsp. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007 Dec; 22 (16): 2398-404.
- [26] Singer C, Lamb J, Ellis A, Layton G. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Mar 15;22(4):476-82.

Ropinirol vs placebo; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

- [27] Rascol O, Lees AJ, Senard JM, i wsp. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:234–245.
- [28] Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:1057–1062.
- [29] Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, i wsp. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007; 22: 1860–5.
- [30] Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z. Sumanirole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Mar 15;22(4):483-9.

PRAMIPEKSOL VS PIRYBEDYL – porównanie pośrednie (wspólny komparator - placebo)

Pirybedyl vs placebo; monoterapia

- [31] Rascol O, Dubois B, Caldas AC, i wsp. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2110-5.

Pirybedyl vs placebo; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

- [32] Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2003 Apr;18(4):418-25.

Badania oceniane pod względem przydatności do porównania pośredniego pramipeksolu względem ropinirolu z wykorzystaniem komparatora pośredniego innego niż placebo

PRAMIPEKSOL VS ROPINIROL – porównanie pośrednie (wspólny komparator - lewodopa)

Pramipeksol vs lewodopa: monoterapia

[33] Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. JAMA. 2000 Oct 18;284(15):1931-8.

[34] Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, i wsp. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol. 2004 Jul;61(7):1044-53.

Ropinirol vs lewodopa: monoterapia

[35] Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, i wsp. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. Mov Disord 1998, 13:39-45.

[36] Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, i wsp. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. N Engl J Med 2000, 342(20):1484-91.

[37] Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, i wsp. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. Ann Neurol 2003 Jul; 54 (1): 93-101.

PRAMIPEKSOL VS ROPINIROL – porównanie pośrednie (wspólny komparator - bromokryptyna)

Pramipeksol vs bromokryptyna; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

Badania referencyjne [13], [14]

Ropinirol vs bromokryptyna; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

[38] Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. J Neurol. 2003 Jan;250(1):90-6.

[39] Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, i wsp. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. J Neural Transm. 2002 Apr;109(4):489-502.

PRAMIPEKSOL VS PIRYBEDYL – porównanie pośrednie (wspólny komparator - bromokryptyna)

Pramipeksol vs bromokryptyna; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

Badania referencyjne [13], [14]

Pirybedyl vs bromokryptyna; terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

[40] Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, i wsp. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. Mov Disord. 2006 Apr;21(4):500-9.

B. Nierandomizowane badania kliniczne

PRAMIPEKSOL VS ROPINIROL – porównanie bezpośrednie

Monoterapia lub terapia skojarzona z lewodopą [add-on]

[41] Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, i wsp. Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. Drugs Aging. 2015 May;32(5):401-7.

C. Badania o niższej wiarygodności/ inne badania kliniczne (RCT, non-RCT) nie kwalifikujące się do włączenia do właściwej części analizy klinicznej

- [42] Schapira AH, McDermott MP, Barone P, i wsp. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):747-55.
- [43] Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, i wsp. Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol.* 2012 Jul-Aug;35(4):174-81.
- [44] Schapira AH, Barone P, Hauser RA, i wsp. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):50-6.
- [45] Utsumi H, Okuma Y, Kano O, i wsp. Evaluation of the efficacy of pramipexole for treating levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2013;52(3):325-32.
- [46] König G, Pogarell O, Möller JC, i wsp. Pramipexole, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1999 Sep-Oct;22(5):301-5.
- [47] Arbouw ME, Movig KL, Guchelaar HJ, i wsp. Discontinuation of ropinirole and pramipexole in patients with Parkinson's disease: clinical practice versus clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;64(10):1021-6.
- [48] Pinter MM, Rutgers AW, Hebenstreit E. An open-label, multicentre clinical trial to determine the levodopa dose-sparing capacity of pramipexole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000;107(11):1307-23.
- [49] Takahashi H, Nogawa S, Tachibana H, i wsp. Pramipexole safely replaces ergot dopamine agonists with either rapid or slow switching. *J Int Med Res.* 2008 Jan-Feb;36(1):106-14.
- [50] Reichmann H, Brecht MH, Köster J, i wsp. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2003;17(13):965-73.
- [51] Lemke MR, Brecht HM, Koester J, i wsp. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005 Spring;17(2):214-20.
- [52] Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006 Oct 25;248(1-2):266-70.
- [53] Fedorova NV, Chigir IP. Use of the dopamine receptor agonist Mirapex in the treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol.* 2007 Jul;37(6):539-46.
- [54] Morita A, Okuma Y, Kamei S, i wsp. Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2011;50(19):2163-8.
- [55] Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, i wsp. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Feb;18(2):176-80.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitoff®.

FDA

- [57] Mirapex® (pramipexole dihydrochloride). Highlights of prescribing information. Revised 03/2013.
- [58] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm> (FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Parkinson's drug Mirapex (pramipexole) and possible risk of heart failure), wrzesień 2015.

Inne badania kliniczne/ doniesienia naukowe

- [59] Hauser RA, Gauger L, Anderson WM, Zesiewicz TA. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord.* 2000 Jul;15(4):658-63.
- [60] Kumru H, Santamaria J, Valldeoriola F, i wsp. Increase in body weight after pramipexole treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Nov;21(11):1972-4.
- [61] Gopalan P, Azzam PN, Hudak R. Pramipexole-induced obsessive-compulsive symptoms in a patient with Parkinson's disease and disgust sensitivity. *Psychosomatics.* 2013 May-Jun;54(3):286-9.
- [62] Larson ER. Neuropsychological findings in a case of punding before and after cessation of pramipexole. *Clin Neuropsychol.* 2015;29(1):166-78.
- [63] Zavala JA, Munhoz RP, Teive HA. Pramipexole-related chronic lower limb oedema in a patient with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2012 Sep;19(9):1298-9.
- [64] Apraxine M, Pasquet A, Anne Jeanjean A. Pramipexole-Induced Reversible Heart Failure. *Movement Disorders-Clinical Practice* 2014, Volume 1 Issue 4.
- [65] Benbir G, Ertan S, Ozekmekci S. Successful pregnancy and delivery in a patient with Parkinson's disease under pramipexole treatment. *Presse Med.* 2014 Jan;43(1):83-5.
- [66] Mucchiut M, Belgrado E, Cutuli D, i wsp. Pramipexole-treated Parkinson's disease during pregnancy. *Mov Disord.* 2004 Sep;19(9):1114-5.
- [67] Antiparkinsonian drugs and "sleep attacks": http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v11n2-eng.php#a5, wrzesień 2015.
- [68] Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jan;21(1):34-41.
- [69] Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014 Dec;174(12):1930-3.

E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne z meta-analiza

- [70] Thorlund K, Wu P, Druyts E, i wsp. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 May 7;10:767-76.
- [71] Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging.* 2003;20(11):847-55.
- [72] Clarke CE, Speller JM, Clarke JA. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002261.
- [73] Leentjens AF, Koester J, Fruh B, i wsp. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2009 Jan;31(1):89-98.
- [74] Talati R, Baker WL, Patel AA, i wsp. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract.* 2009 Apr;63(4):613-23.
- [75] Stowe R, Ives N, Clarke CE, i wsp. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):587-98.
- [76] Baker WL, Silver D, White CM, i wsp. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 May;15(4):287-94.
- [77] Piedad JCP, Cavanna AE. Dyskinesias and Treatment with Pramipexole in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2012, Article ID 473769.

- [78] Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2003;26(6):439-44.
- [79] Zagmutt FJ, Tarrant ML. Indirect comparisons of adverse events and dropout rates in early Parkinson's disease trials of pramipexole, ropinirole, and rasagiline. *Int J Neurosci.* 2012 Jul;122(7):345-53.
- [80] Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf.* 2010 Feb 1;33(2):147-61.
- [81] Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014 Jul;21(7):1094-101.
- [82] Ren S, Cooper K, Cooper JA, i wsp. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological therapies used for patients with advanced parkinson's disease. *Value in Health* 2014; 17 (7): A390-.
- [83] Senior E, Dedeken P, Naci H. Dopamine agonists and dyskinesia in advanced parkinson's disease: A network meta-analysis of rotigotine, pramipexole and ropinirole as adjunct therapy to levodopa. *Value in Health* 2012; 15 (4): A141-.
- [84] Martinez-Martin P, Kurtis MM. Systematic review of the effect of dopamine receptor agonists on patient health-related quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Dec;15 Suppl 4:S58-64.
- [85] Crispo J, Fortin Y, Sikora L, i wsp. Risk of adverse cardiovascular reactions in Parkinson's disease patients treated with pramipexole: A systematic review [abstract]. *Movement Disorders* 2014;29 Suppl 1 :1477.

F. Badania nieopublikowane

- [86] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470859> (A Pilot Follow-up Study of Investigating the Effect of Pramipexole on Metabolic Network Activity Compared With Levodopa in Chinese Patients With Early Parkinson's Disease), wrzesień 2015.
- [87] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02236728> (Observational Study in Parkinson's Disease of the Primary Care Population of Patients Treated With Pramipexole by Neurologists in France (ETAP)), wrzesień 2015.
- [88] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02248181> (Post Marketing Surveillance Study of Sifrol® - Monotherapy in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease), wrzesień 2015.
- [89] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651183> (Non-motor Symptoms (Depressive Symptoms) of Parkinson's Disease and Their Course Under Pramipexole Treatment), wrzesień 2015.
- [90] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02233023> (Matched Pair, Assessor Blinded, Open Label Clinical Trial to Assess the Ophthalmologic Safety of Long Term Oral Treatment With Pramipexole Compared to Bromocriptine or Other Dopamine Agonists in Patients With Parkinson's Disease), wrzesień 2015.
- [91] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01361009> (Safety of Pramipexole Monotherapy or Combination Therapy in Chinese Patients With Parkinson's Disease: a 12 Week Post Marketing Surveillance), wrzesień 2015.
- [92] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02248207> (Management of Parkinson's Disease Patients at Their First Visits in a Neurological Practice), wrzesień 2015.
- [93] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231294> (The Effect of SIFROL® on Tremor and Depression in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease Patients), wrzesień 2015.
- [94] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02248168> (Mirapex PMS Study Final Report), wrzesień 2015.
- [95] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100073> (Kinetic Tremor in Parkinsons Disease: Its Course Under Pramipexole (Mirapexin®) Treatment and Impact on Quality of Life), wrzesień 2015.

- [96] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00274131> (Long-term Administration Study of SND 919 Tablets in Parkinson's Disease), wrzesień 2015.
- [97] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00539214> (Non-motor Symptoms (Depressive Symptoms) of Parkinson's Disease and Their Course Under Pramipexole Treatment), wrzesień 2015.
- [98] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00615914> (Pramipexole Special Survey on Long-Term Use), wrzesień 2015.
- [99] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00613301> (Pramipexole Special Survey on Patients Without Concomitant Use of L-Dopa), wrzesień 2015.
- [100] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00613756> (Post Marketing Surveillance of BI-Sifrol® (Pramipexole). Special Survey on Patients With Parkinson's Disease and Renal Dysfunction), wrzesień 2015.
- [101] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00349310> (Profile of Depressive Symptoms in Parkinson's Disease (PRODEST-PD)), wrzesień 2015.

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [102] Dooley M, Markham A. Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 1998 Jun;12(6):495-514.
- [103] Bennett JP Jr, Piercey MF. Pramipexole--a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1999 Feb 1;163(1):25-31.
- [104] Eggert K, Öhlwein C, Kassubek J, i wsp. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients With Parkinson Disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD): an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Jul-Aug;37(4):116-22.
- [105] Noyes K, Dick AW, Holloway RG; Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life. *Value Health*. 2006 Jan-Feb;9(1):28-38.
- [106] Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):563-70.
- [107] Constantinescu R, Romer M, McDermott MP. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Mov Disord*. 2007 Jul 15;22(9):1317-9.
- [108] Brodsky MA, Park BS, Nutt JG. Effects of a dopamine agonist on the pharmacodynamics of levodopa in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Jan;67(1):27-32.
- [109] Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, i wsp. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. 053 Study Group. *Mov Disord*. 1998 Jan;13(1):46-51.
- [110] Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, i wsp. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology*. 1999 Jul 22;53(2):364-70.
- [111] Thobois S, Lhommée E, Klinger H, i wsp. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain*. 2013 May;136(Pt 5):1568-77.
- [112] Suwantamee J, Nidhinandana S, Srisuwananukorn S, i wsp. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*. 2004 Nov;87(11):1293-300.
- [113] Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease

- patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord.* 2007 Oct 15;22(13):1936-42.
- [114] Hauser RA, Rascol O and Korczyn AD, i wsp. Evaluation of the responsive of patients with parkinson's disease to initial therapy with ropinirole or L-dopa. *Focus on Parkinson's Disease*, 2008, 20(1): 11.
- [115] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, i wsp. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010 May;67(5):589-95.
- [116] Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, i wsp. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):840-4.
- [117] Fond G, Micoulaud-Franchi J-A, Brunel L, i wsp. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Research* 2015; 229(1-2): 12-20.
- [118] Takanashi M, Shimo Y, Hatano T, i wsp. Efficacy and safety of a once-daily extended-release formulation of pramipexole switched from an immediate-release formulation in patients with advanced Parkinson's disease: results from an open-label study. *Drug Res (Stuttg).* 2013 Dec;63(12):639-43.
- [119] Rascol O, Barone P, Hauser RA, i wsp. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Oct 30;25(14):2326-32.
- [120] Schapira AH, Barone P, Hauser RA, i wsp. Success rate, efficacy, and safety/tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):180-7.
- [121] Rodríguez-Oroz MC, Ribacoba R, Rojo-Sebastián A, i wsp. Incidence and severity of impulse control disorders in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists [abstract]. *Movement Disorders* 2015;30 Suppl 1 :162.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [122] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, wrzesień 2015.
- [123] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, wrzesień 2015.
- [124] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, wrzesień 2015.
- [125] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Hitoff® opracowana przez Centrum HT Sp. z o.o. Spółka komandytowa, grudzień 2014.
- [126] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- [127] Grabowski M, Filipiak KJ. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [128] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336 (7651): 995-998.
- [129] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- [130] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [131] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683-91.

- [132] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [133] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [134] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007 Oct; 45(10 Supl 2):166-72.
- [135] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009 Jun; 63(6):841-54.
- [136] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105-24.
- [137] Charakterystyka Produktu Leczniczego Requip[®],
- [138] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pronoran[®].
- [139] Gajewski P. Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna* 2014.
- [140] Rudzińska M, Gatkowska I, Mirek E. i wsp. Poradnik. Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja. MSD 2007.
- [141] Krygowska-Wajs A. Choroba Parkinsona – Informacje ogólne. Krakowskie Stowarzyszenie Osób Dotkniętych Chorobą Parkinsona. 2010.
- [142] NICE, National Institute for Health and Care Excellence <http://www.nice.org.uk/>, wrzesień 2015.
- [143] Pytka K, Zygmunt M, Filipek B. Farmakoterapia choroby Parkinsona: postęp czy regres? *Postępy Hig Med Dosw.* 2013; 67: 700–708.
- [144] Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4350-14/2012 z dnia 9 sierpnia 2012 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Neupro (rotygotyna) we wskazaniu: u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują powikłania motoryczne i/lub dyskinezy związane ze stosowaniem lewodopy.
- [145] Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4351-5/2012 z dnia 30 sierpnia 2012 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Duodopa (lewodopa + karbidopa) w ramach programu lekowego: Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona.
- [146] Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich w sprawie leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona.
- [147] Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M. i wsp. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2014; (10)1: 1–14.
- [148] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease, Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 35. 2006.
- [149] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 2010.
- [150] PSC, Parkinson Society Canada. Canadian Neurological Sciences Federation. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2012; (39)4: (Supplement 4): 10–15.

- [151] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR. i wsp. Late (complicated) Parkinson's disease. Report of a joint task force of the EFNS and the MDS-ES. European handbook of neurological management. Oxford (UK): Wiley-Blackwell. 2011; (1): 237–67.
- [152] Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR. i wsp. Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES guidelines on early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd. 2011; (1): 217–229.
- [153] Pahwa R, Factor SA, Lyons KA. i wsp. Practice Parameter: Treatment of Parkinson Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia (An Evidence-Based Review). American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Neurology. 2006; 66: 983–995.
- [154] AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality. American Medical Directors Association (AMDA). Guideline summary. Parkinson's disease in the long-term care setting. Columbia (MD), AMDA. 2010.
- [155] WHO, World Health Organization. Parkinson's disease. Neurological disorders: public health challenges. WHO. 2006; 140–151.
- [156] NHMRC, National Health and Medical Research Council. Guidelines for a Palliative Approach for Aged Care in the Community Setting Best practice guidelines for the Australian context. 2011.
- [157] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord. 2003; 18(7): 738–750.
- [158] Tarsy D. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease. <http://www.uptodate.com/contents/motor-fluctuations-and-dyskinesia-in-parkinson-disease>, wrzesień 2015 rok.

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania pramipeksolu w leczeniu chorych z idiopatyczną chorobą Parkinsona.....	34
Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; wystąpienie zjawiska <i>wearing-off</i> (ITT); dane z referencji [1].....	39
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe; średnia \pm SD) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; zmiany nasilenia objawów motorycznych w subskali UPDRS III; dane z referencji [1].....	40
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; wystąpienie istotnych klinicznie (≥ 4 punkty) zaburzeń neuropsychiatrycznych; dane z referencji [41].	42
Tabela 5. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w bezpośrednim porównaniu do ropinirolu; wycofanie z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ITT); dane z referencji [1].....	43
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; średnia zmiana nasilenia objawów motorycznych w subskali UPDRS III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [5], [22].....	44
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/ duża poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [5], [22].....	44
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii; dane z referencji [4], [6], [25], [26].....	45
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III (suma punktów) w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].....	45
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].....	46
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [2], [3], [24].	46
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; działania niepożądane raportowane przez >10% pacjentów w każdej z grup; dane z referencji [2], [3], [24].	47
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [5], [22].....	47
Tabela 14. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; działania niepożądane raportowane przez >5% (dane z referencji [5]) lub >10% (dane z referencji [22]) pacjentów w każdej z grup.	48
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	49
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu; działania niepożądane raportowane przez pacjentów; dane z referencji [4], [6], [25], [26].....	49
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [14], [27].....	51
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/duża poprawa/poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [14], [27].....	51
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe; średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II oraz subskali III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [14], [29].....	52
Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [20], [29].....	52
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiany nasilenia objawów ocenianych w subskali UPDRS II oraz UPDRS III; dane z referencji [20], [29].....	53
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [20], [29].....	53

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [18], [28].....	54
Tabela 24. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu klinicznego (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [20], [28].....	54
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [17], [30].....	55
Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II oraz UPDRS III; dane z referencji [13], [16], [17], [30].....	55
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].....	56
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	57
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [20], [29].....	58
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [20], [29].	59
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [18], [28].....	60
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [18], [28].	60
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [13], [30].....	61
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do ropinirolu (terapia skojarzona z lewodopą); działania niepożądane raportowane pacjentów; dane z referencji [13], [30].	62
Tabela 35. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; średnia zmiana: nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II oraz nasilenia objawów motorycznych oceniana w skali UPDRS III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [31].	70
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe, n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w czasie trwania badania; dane z referencji [6], [31].	70
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe, n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; konieczność zastosowania lewodopy (ratunkowe) w czasie trwania badania; dane z referencji [6], [31].	71
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; dane z referencji [4], [6], [31].	71
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe; n, %) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; dane z referencji [4], [6], [31].	72
Tabela 40. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; średnia zmiana: nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II oraz nasilenia drżenia spoczynkowego w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [8], [10], [32].	73
Tabela 41. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe; średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III; dane z referencji [8], [10], [32].	74
Tabela 42. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu; średnia zmiana nasilenia objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [11], [32].	74
Tabela 43. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD) pramipeksolu w porównaniu pośrednim do pirybedylu (terapia skojarzona z lewodopą); zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS III; dane z referencji [11], [32].	75
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie kontrolowanych placebo badań klinicznych [56].	82
Tabela 45. Kryteria kwalifikacji i rozpatrywane elementy w ramach opracowania [70].	96
Tabela 46. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej ropinirolu względem pramipeksolu w terapii wczesnego stadium choroby Parkinsona przedstawione w ramach opracowania [70].	97

Tabela 47. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej ropinirolu względem pramipeksolu w terapii zaawansowanej postaci choroby Parkinsona przedstawione w ramach opracowania [70].	98
Tabela 48. Zestawienie wyników oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – bezpośrednie porównanie z ropinirolem (monoterapia).	115
Tabela 49. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z ropinirolem (monoterapia).	118
Tabela 50. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z ropinirolem (terapia skojarzona z lewodopą).	121
Tabela 51. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z pirybedylem (monoterapia).	123
Tabela 52. Zestawienie wyników analizy skuteczności klinicznej pramipeksolu w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona – pośrednie porównanie z pirybedylem (terapia skojarzona z lewodopą).	124
Tabela 53. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.	144
Tabela 54. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015 rok).	145
Tabela 55. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych zastosowania produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015 rok).	148
Tabela 56. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	156
Tabela 57. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną włączonych do analizy klinicznej.	158
Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Thomas i wsp. 2006 [1].	183
Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hubble i wsp. 1995 [2].	183
Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Parkinson Study Group 1997 [3].	183
Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Shannon i wsp. 1997 [4].	184
Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hauser i wsp. 2010 [5].	184
Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Poewe i wsp. 2011 [6].	185
Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Kiebertz i wsp. 2011 [7].	185
Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Pogarell i wsp. 2002 [8].	186
Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Wong i wsp. 2003 [9].	187
Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Navan i wsp. 2003 [10].	188
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Barone i wsp. 2010 [11].	188
Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Wermuth i wsp. 1999 [12].	189
Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Guttman i wsp. 1997 [13].	189
Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Mizuno i wsp. 2003 [14].	190
Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Pinter i wsp. 1999 [15].	190
Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Liberman i wsp. 1997 [16].	191
Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Möller i wsp. 2005 [17].	191
Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Poewe i wsp. 2007 [18].	192
Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Parkinson Study Group 2007 [19].	193
Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Schapira i wsp., 2011 [20].	193
Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Adler i wsp. 1997 [22].	194
Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Sethi i wsp. 1999 [23].	194
Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Brooks i wsp. 1998 [24].	195
Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Giladi i wsp. 2007 [25].	195
Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Singer i wsp. 2007 [26].	195
Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Rascol i wsp. 1996 [27].	196
Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Liberman i wsp. 1998 [28].	196
Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Mizuno i wsp. 2007 [29].	197
Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Barone i wsp. 2007 [30].	197
Tabela 87. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Rascol i wsp. 2006 [31].	197
Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Ziegler i wsp. 2003 [32].	198
Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonej do nierandomizowanego badania klinicznego Pérez-Pérez i wsp. 2015 [41].	198
Tabela 90. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Schapira i wsp. 2013 [42].	199
Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Mizuno i wsp. 2012 [43].	199
Tabela 92. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Schapira i wsp. 2013 [44].	200
Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją, o niższej wiarygodności Utsumi i wsp. 2013 [45].	201

Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Kunig i wsp. 1999 [46].....	201
Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Arbouw i wsp. 2008 [47].....	202
Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Pinter i wsp. 2000 [48].....	202
Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Takahashi i wsp. 2008 [49].	203
Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Reichmann i wsp. 2003 [50].....	204
Tabela 99. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Lemke i wsp. 2005 [51].	204
Tabela 100. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Lemke i wsp. 2006 [52].....	204
Tabela 101. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Fedorova i wsp. 2007 [53].....	205
Tabela 102. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Morita i wsp. 2011 [54].....	205
Tabela 103. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Navan i wsp. 2002 [55].....	205
Tabela 104. Krótka charakterystyka pierwotnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu względem placebo w leczeniu choroby Parkinsona; analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.	208
Tabela 105. Krótka charakterystyka pierwotnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania zastosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu względem lewodopy lub względem bromokryptyny w leczeniu choroby Parkinsona; analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.....	213
Tabela 106. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu w leczeniu choroby Parkinsona.	216
Tabela 107. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego u pacjentów z chorobą Parkinsona.	220
Tabela 108. Analiza wyników i wniosków z randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.	224
Tabela 109. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych włączonych do analizy klinicznej.....	228
Tabela 110. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1], [2].	244
Tabela 111. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [3],[4].	244
Tabela 112. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [5], [6].	245
Tabela 113. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [7], [8].	245
Tabela 114. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [9], [10].....	246
Tabela 115. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [11], [12].....	246
Tabela 116. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [13], [14].....	247
Tabela 117. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [15], [16].....	247
Tabela 118. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [17], [18].....	248
Tabela 119. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [19], [20].....	248
Tabela 120. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [22], [23].....	249
Tabela 121. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [24], [25].....	249
Tabela 122. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [26], [27].....	250
Tabela 123. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [28], [29].....	250
Tabela 124. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [30], [31].....	251
Tabela 125. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [32], [42].....	251
Tabela 126. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [43] i [44].....	252
Tabela 127. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [45], [55].....	252
Tabela 128. Formularz oceny wiarygodności badania kohortowego [41] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	253
Tabela 129. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych [46], [47] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	254
Tabela 130. Formularz oceny wiarygodności badania kliniczno-kontrolnego [68] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	255
Tabela 131. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	256
Tabela 132. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pramipeksolu.	299
Tabela 133. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ropinirolu.	301
Tabela 134. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pirybedylu.	301
Tabela 135. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pramipeksolu.	302
Tabela 136. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	303
Tabela 137. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	303
Tabela 138. Opis skali GRADE.	303
Tabela 139. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	304
Tabela 140. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	304
Tabela 141. Formularz ekstrakcji danych z badań.	304

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	149
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	150
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu względem ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	152
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu względem pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	153
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	154
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu względem pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.	155

Spis wykresów

Wykres 1. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów motorycznych w subskali UPDRS III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [5], [22].	256
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/ duża poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [5], [22].	257
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	257
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III (suma punktów) w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].	258
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].	258
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [2], [3], [24].	259
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [2], [3], [24].	259
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [2], [3], [24].	260
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [3], [24].	260
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [5], [22].	261
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [5], [22].	261
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [5], [22].	262
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [5], [22].	262
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zapać; dane z referencji [5], [22].	263
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	263
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu jakiegokolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	264
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych; dane z referencji [6], [25], [26].	264
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [6], [25], [26].	265
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	265
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	266
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zapać; dane z referencji [4], [6], [25], [26].	266
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zmęczenia; dane z referencji [4], [26].	267
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie obrzęków obwodowych; dane z referencji [4], [26].	267
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bezsenności; dane z referencji [4], [25], [26].	268
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie wymiotów; dane z referencji [4], [25], [26].	268
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii; dane z referencji [14], [27].	269
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/duża poprawa/poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [14], [27].	269

Wykres 28. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [14], [29].	270
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów w subskali III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [14], [29].	270
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [20], [29].	271
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [20], [29].	271
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [18], [28].	272
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. <i>Clinical Global Impression</i>); dane z referencji [20], [28].	272
Wykres 34. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [17], [30].	273
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	273
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [14], [15], [27].	274
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	274
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	275
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bólu głowy; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	275
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	276
Wykres 41. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie astenii; dane z referencji [19], [27].	276
Wykres 42. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie hipotonii ortostatycznej; dane z referencji [12], [14], [15], [27].	277
Wykres 43. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie splątania; dane z referencji [19], [27].	277
Wykres 44. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie wymiotów; dane z referencji [14], [27].	278
Wykres 45. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bólu brzucha; dane z referencji [12], [27].	278
Wykres 46. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinez; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].	279
Wykres 47. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [20], [29].	279
Wykres 48. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [20], [29].	280
Wykres 49. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie ciężkich (ang. <i>serious</i>) działań niepożądanych; dane z referencji [20], [29].	280
Wykres 50. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [20], [29].	281
Wykres 51. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [20], [29].	281
Wykres 52. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [20], [29].	282
Wykres 53. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bólu głowy; dane z referencji [20], [29].	282
Wykres 54. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinez; dane z referencji [20], [29].	283
Wykres 55. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie wymiotów; dane z referencji [20], [29].	283
Wykres 56. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie halucynacji; dane z referencji [20], [29].	284
Wykres 57. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [18], [28].	284
Wykres 58. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [18], [28].	285
Wykres 59. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [18], [28].	285
Wykres 60. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [18], [28].	286
Wykres 61. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinez; dane z referencji [18], [28].	286
Wykres 62. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie hipotonii ortostatycznej; dane z referencji [18], [28].	287
Wykres 63. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [13], [30].	287
Wykres 64. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [13], [30].	288
Wykres 65. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [13], [30].	288
Wykres 66. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [13], [30].	289
Wykres 67. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinez; dane z referencji [13], [30].	289
Wykres 68. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie halucynacji; dane z referencji [13], [30].	290
Wykres 69. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [6], [31].	290
Wykres 70. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów motorycznych oceniana w subskali UPDRS III; dane z referencji [6], [31].	291
Wykres 71. Wynik porównania pośredniego wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; dane z referencji [6], [31].	291

Wykres 72. Wynik porównania pośredniego konieczność zastosowania lewodopy (ratunkowe); dane z referencji [6], [31].....	292
Wykres 73. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [4], [6], [31].	292
Wykres 74. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [4], [6], [31].	293
Wykres 75. Wynik porównania pośredniego: ciężkie działania niepożądane; dane z referencji [6], [31].....	293
Wykres 76. Wynik porównania pośredniego: występowanie nudności; dane z referencji [4], [6], [31].	294
Wykres 77. Wynik porównania pośredniego występowanie hipotonii ortostatycznej; dane z referencji [4], [31].....	294
Wykres 78. Wynik porównania pośredniego: występowanie bezsenności; dane z referencji [4], [31].	295
Wykres 79. Wynik porównania pośredniego: występowanie zaparcia; dane z referencji [4], [6], [31].	295
Wykres 80. Wynik porównania pośredniego: występowanie senności; dane z referencji [4], [6], [31].	296
Wykres 81. Wynik porównania pośredniego: występowanie obrzęków obwodowych; dane z referencji [4], [31].	296
Wykres 82. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [8], [32].....	297
Wykres 83. Wynik porównania pośredniego nasilenie drżenia spoczynkowego; dane z referencji [8], [32].	297
Wykres 84. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [11], [32].....	298

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu (produkt leczniczy Hitoff®, tabletki) stosowanego w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”). Komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) dla oceny efektywności klinicznej pramipeksolu w analizowanym wskazaniu są: ropinirol oraz pirybedyl (por. dokument APD).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [122] i *Cochrane Collaboration* [123] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [124]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., M.G.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 10.02.-03.09.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę publikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 53. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Parkinson disease OR Parkinson's Disease OR Parkinsons Disease OR Parkinsonism OR Paralysis Agitans OR parkinson dementia complex</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – pramipeksol	<i>pramipexole OR pramipexol OR Mirapex OR mirapexin OR daquiran OR oprymea OR pexola OR sifrole OR sifrol OR SND-919 OR snd 919 OR snd919 OR SND 919CL2x OR SND919CL2x OR SND-919CL2x OR snd 919c12 OR snd 919y OR KNS 760704 OR KNS760704 OR KNS-760704 OR 2-amino-6-propylaminotetrahydrobenzothiazole OR 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole OR 2 amino 4, 5, 6, 7 tetrahydro 6 propylaminobenzothiazole OR 4, 5, 6, 7 tetrahydro n6 propyl 2, 6 benzothiazole diamine OR 4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) – ropinirol	<i>ropinirole OR ropinirol OR ropirinole OR adartrel OR requip OR SK and F 101468 OR SK and F-101,468 OR skf 101468 OR skf101468 OR 4-(2-(di-n-propylamino)ethyl)-2(3H)-indolone OR 4 (2 di n propylaminoethyl) 2 (3h) indolone OR 4 (2 dipropylaminoethyl) 2 (3h) indolone</i>
Komparator (technologia opcjonalna) – pirybedyl	<i>piribedil OR Piribendyl OR pyribedyl OR pyribendyl OR Trivastal OR trivastan OR clarium OR EU-4200 OR EU 4200 OR EU4200 OR ET-495 OR ET 495 OR ET495 OR tf 871 OR tf871 OR 1 (2 pyrimidyl) 4 piperonylpiperazine OR 1 piperonyl 4 (2 pyrimidyl) piperazine OR 1 piperonyl 4 (pyrimid 2 yl) piperazine OR 1 piperonyl 4 pyrimid 2 yl piperazine OR 1 piperonyl 4 pyrimid 2 ylpiperazine OR 4 piperonyl 1 (2 pyrimidyl) piperazine OR 4 piperonyl 1 pyrimid 2 ylpiperazine</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched")</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 54. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Parkinson disease ^{1,3} parkinson AND ('disease'/exp OR disease) ²	5 9827	136 859	4 565
#2	Parkinson's Disease OR Parkinsons Disease ^{1,3} parkinsons AND ('disease'/exp OR disease) ²	80 732	1 300	3 745
#3	Parkinsonism ^{1,3} 'parkinsonism'/exp OR parkinsonism ²	66 437	33 543	1 085
#4	Paralysis Agitans ^{1,3} 'paralysis'/exp OR paralysis AND agitans ²	59 964	107 568	4
#5	parkinson dementia complex ^{1,3} parkinson AND ('dementia'/exp OR dementia) AND complex ²	639	2 262	111
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	88 989	151 496	5 067
Interwencja wnioskowana – pramipeksol				
#7	pramipexole ^{1,3} 'pramipexole'/exp OR pramipexole ²	1 173	5 654	302
#8	pramipexol ^{1,2,3}	1 181	155	6
#9	Mirapex OR mirapexin ^{1,3} 'mirapex'/exp OR mirapex OR 'mirapexin'/exp OR mirapexin ²	1 174	5 556	4
#10	daquiran OR oprymea OR pexola ^{1,3} 'daquiran'/exp OR daquiran OR 'oprymea'/exp OR oprymea OR 'pexola'/exp OR pexola ²	1	5 549	0
#11	sifrole OR sifrol ^{1,3} sifrole OR 'sifrol'/exp OR sifrol ²	1 173	5 550	3
#12	SND-919 OR snd 919 OR snd919 ^{1,3} 'snd 919'/exp OR 'snd 919' OR snd AND 919 OR 'snd919'/exp OR snd919 ²	1 179	5 552	2
#13	SND 919CL2x OR SND919CL2x OR SND-919CL2x ^{1,3} snd AND 919cl2x OR snd919cl2x OR 'snd 919cl2x' ²	1 173	1	0
#14	snd 919c12 OR snd 919y ^{1,3} snd AND 919c12 OR snd AND 919y ²	0	2	0
#15	KNS 760704 OR KNS760704 OR KNS-760704 ^{1,3} kns AND 760704 OR 'kns760704'/exp OR kns760704 OR 'kns 760704'/exp OR 'kns 760704' ²	1 175	93	2
#16	2-amino-6-propylaminotetrahydrobenzothiazole OR 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole ^{1,3} '2 amino 6 propylaminotetrahydrobenzothiazole' OR '2 amino 4,5,6,7 tetrahydro 6 propylaminobenzothiazole'/exp OR '2 amino 4,5,6,7 tetrahydro 6 propylaminobenzothiazole' ²	1 173	5 549	0
#17	2 amino 4, 5, 6, 7 tetrahydro 6 propylaminobenzothiazole OR 4, 5, 6, 7 tetrahydro n6 propyl 2, 6 benzothiazole-diamine ^{1,3} 2 AND amino AND 4, AND 5, AND 6, AND 7 AND tetrahydro AND 6 AND propylaminobenzothiazole OR 4, AND 5, AND 6, AND 7 AND tetrahydro AND n6 AND ('propyl'/exp OR propyl) AND 2, AND 6 AND benzothiazole-diamine ²	1 173	4	0
#18	4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine ^{1,3} '4,5,6,7 tetrahydro n6 propyl 2,6 benzothiazole diamine' ²	1 174	8	2
#19	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 190	5 786	306
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana – pramipeksol (opracowania wtórne)				
#20	#6 AND #19	679	3 961	170
#21	#20*	181	105	32^{&}
#22	#21^	166	103	-
Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana – pramipeksol (badania pierwotne)				
#23	#6 AND #19	679	3 961	170

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#24	#23**	252	257	133 ³
#25	#24^	227	250	-
Komparator 1. – ropinirol				
#26	ropinirole ^{1,3} 'ropinirole'/exp OR ropinirole ²	753	4 284	209
#27	ropinirol ^{1,2,3}	758	88	6
#28	ropirinole ^{1,3} 'ropirinole'/exp OR ropirinole ²	4	4 230	0
#29	adartrel OR requip ^{1,3} 'adartrel'/exp OR adartrel OR 'requip'/exp OR requip ²	753	4 230	6
#30	SK and F 101468 OR SK and F-101,468 ^{1,3} sk AND f AND 101468 OR sk AND 'f 101,468' ²	0	0	6
#31	skf 101468 OR skf101468 ^{1,3} skf AND 101468 OR 'skf101468'/exp OR skf101468 ²	753	4 230	0
#32	4-(2-(di-n-propylamino)ethyl)-2(3H)-indolone ^{1,3}	3	0	0
#33	4 (2 di n propylaminoethyl) 2 (3h) indolone ^{1,3} 4 AND di AND n AND propylaminoethyl AND 2 AND ('3h'/exp OR 3h) AND indolone ²	0	4	0
#34	4 (2 dipropylaminoethyl) 2 (3h) indolone ^{1,3} 4 AND dipropylaminoethyl AND 2 AND ('3h'/exp OR 3h) AND indolone ²	0	26	0
#35	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	755	4 314	214
Komparator 2. – pirybedyl				
#36	piribedil ^{1,3} 'piribedil'/exp OR piribedil ²	523	1 657	112
#37	Piribendyl OR pyribedyl OR pyribendyl ^{1,3} 'piribendyl'/exp OR piribendyl OR 'pyribedyl'/exp OR pyribedyl OR 'pyribendyl'/exp OR pyribendyl ²	523	1 605	0
#38	Trivastal OR trivastan ¹ OR clarium ³ 'trivastal'/exp OR trivastal OR 'trivastan'/exp OR trivastan OR 'clarium'/exp OR clarium ²	531	1 617	11
#39	EU-4200 OR EU 4200 OR EU4200 ^{1,3} 'eu 4200'/exp OR 'eu 4200' OR eu AND 4200 OR 'eu4200'/exp OR eu4200 ²	526	1 635	10
#40	ET-495 OR ET 495 OR ET495 ^{1,3} 'et 495'/exp OR 'et 495' OR et AND 495 OR 'et495'/exp OR et495 ²	542	4 340	315
#41	tf 871 OR tf871 ^{1,3} tf AND 871 OR 'tf871'/exp OR tf871 ²	9	1 626	1
#42	1 (2 pyrimidyl) 4 piperonylpiperazine OR 1 piperonyl 4 (2 pyrimidyl) piperazine OR 1 piperonyl 4 (pyrimid 2 yl) piperazine ^{1,3} 1 AND 2 AND pyrimidyl AND 4 AND piperonylpiperazine OR 1 AND ('piperonyl'/exp OR piperonyl) AND 4 AND 2 AND pyrimidyl AND ('piperazine'/exp OR piperazine) OR 1 AND ('piperonyl'/exp OR piperonyl) AND 4 AND pyrimid AND 2 AND yl AND ('piperazine'/exp OR piperazine) ²	0	0	1
#43	1 piperonyl 4 pyrimid 2 yl piperazine OR 1 piperonyl 4 pyrimid 2 ylpiperazine ^{1,3} 1 AND ('piperonyl'/exp OR piperonyl) AND 4 AND pyrimid AND 2 AND yl AND ('piperazine'/exp OR piperazine) OR 1 AND ('piperonyl'/exp OR piperonyl) AND 4 AND pyrimid AND 2 AND ylpiperazine ²	0	0	0
#44	4 piperonyl 1 (2 pyrimidyl) piperazine OR 4 piperonyl 1 pyrimid 2 ylpiperazine ^{1,3} 4 AND ('piperonyl'/exp OR piperonyl) AND 1 AND 2 AND pyrimidyl AND ('piperazine'/exp OR piperazine) OR 4 AND ('piperonyl'/exp OR piperonyl) AND 1 AND pyrimid AND 2 AND ylpiperazine ²	2	0	0
#45	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	560	4 444	432
Problem zdrowotny + porównanie bezpośrednie: pramipeksol vs ropinirol				
#46	#6 AND #19 AND #35	231	2 285	60
#47	#46**	59	133	33 ³
#48	#47^	56	130	-
Problem zdrowotny + porównanie bezpośrednie: pramipeksol vs pirybedyl				
#49	#6 AND #19 AND #45	14	244	14

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#50	#49**	5	16	4 [§]
#51	#50^	4	16	-
Problem zdrowotny + komparator – ropinirol (potencjalne porównanie pośrednie)				
#52	#6 AND #35	473	3 246	139
#53	#52**	156	222	108 [§]
#54	#53^	150	213	-
Problem zdrowotny + komparator – pirybedyl (potencjalne porównanie pośrednie)				
#55	#6 AND #45	131	655	64
#56	#55**	53	39	31 [§]
#57	#56^	45	38	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; ** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; § baza Cochrane: Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne (przeglądy systematyczne z meta-analizą) dotyczące zastosowania pramipeksolu w leczeniu choroby Parkinsona. Zidentyfikowano również jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu i ropinirolu w monoterapii u pacjentów w bardzo wczesnym stadium choroby Parkinsona, a także jedno prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez randomizacji bezpośrednio porównujące wpływ pramipeksolu i ropinirolu (w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą [bez wyodrębnienia podgrup]) na nasilenie zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów z dobrze kontrolowanymi objawami motorycznymi. Odnaleziono także szereg badań klinicznych o niższej wiarygodności spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej i dotyczących oceny efektywności klinicznej pramipeksolu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie szczegółowe porównanie profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii, jak i bezpośrednie porównanie efektów klinicznych pramipeksolu i ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, a także żadnych badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną pramipeksolu względem pirybedylu. Zidentyfikowano natomiast randomizowane badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu w ramach terapii *add-on* z lewodopą oraz porównania profilu bezpieczeństwa pramipeksolu względem ropinirolu w monoterapii, jak i badania potencjalnie umożliwiające wykonanie pośredniego porównania efektów klinicznych pramipeksolu i pirybedylu, stosowanych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lewodopą.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych z zakresu oceny efektywności klinicznej pramipeksolu w leczeniu choroby Parkinsona. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 55. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych zastosowania produktu leczniczego Hitoff® (pramipeksol) w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2015 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	pramipexole AND Parkinson disease	5
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	pramipexole AND Parkinson disease	17
European Medicines Agency (EMA)	#1	pramipexole AND Parkinson disease	246
Food and Drug Administration (FDA)	#1	pramipexole AND Parkinson disease	50
Health Canada (HC)	#1	pramipexole AND Parkinson disease	8
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	pramipexole	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	pramipexole	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	pramipexole	0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	pramipexole	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	pramipexole	4
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	pramipexole	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	pramipexole AND Parkinson disease	1
Thompson Micromedex®	#1	pramipexole	0
Trip Database	#1	pramipexole AND Parkinson disease	339
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	pramipeksol lub Hitoff	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	pramipexole AND Parkinson disease	74
International Parkinson and Movement Disorder Society; www.movementdisorders.org	#1	pramipexole	79

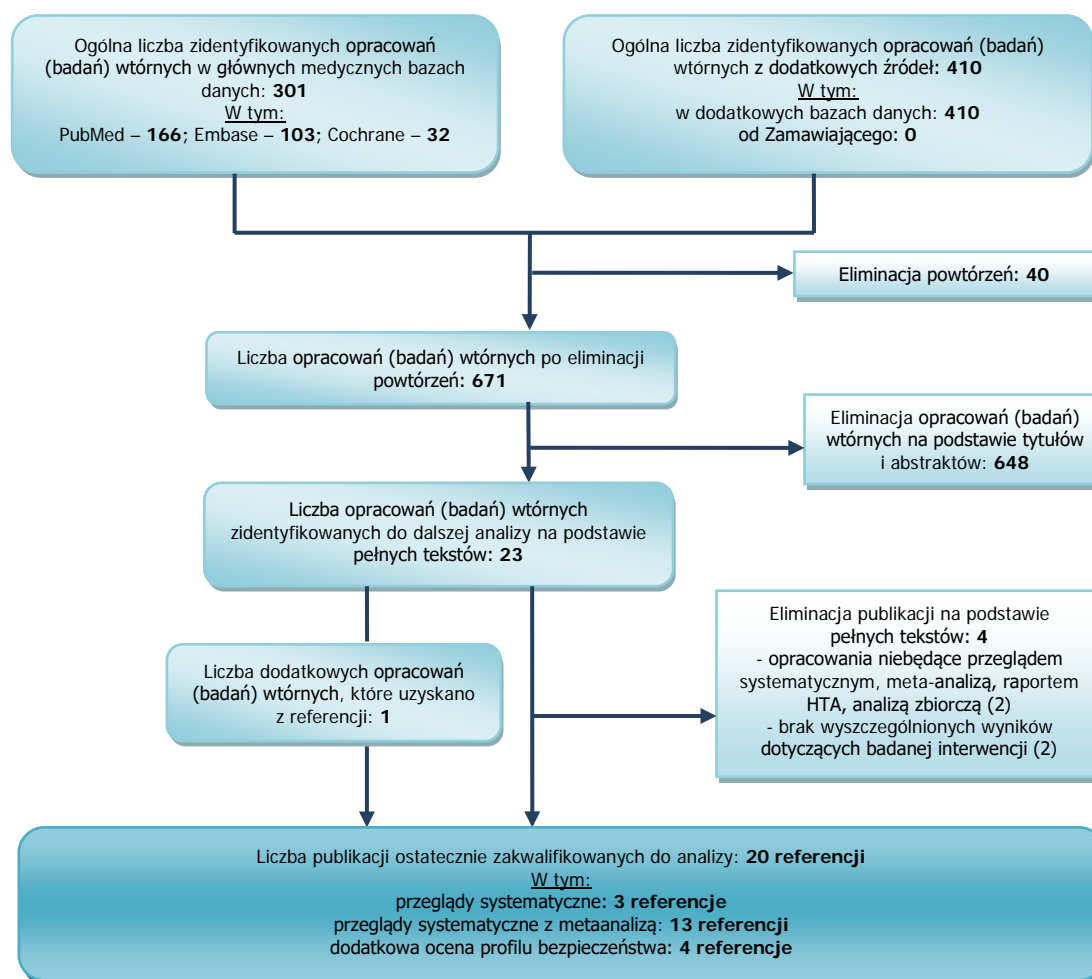
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań

klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych dotyczących technologii wnioskowanej



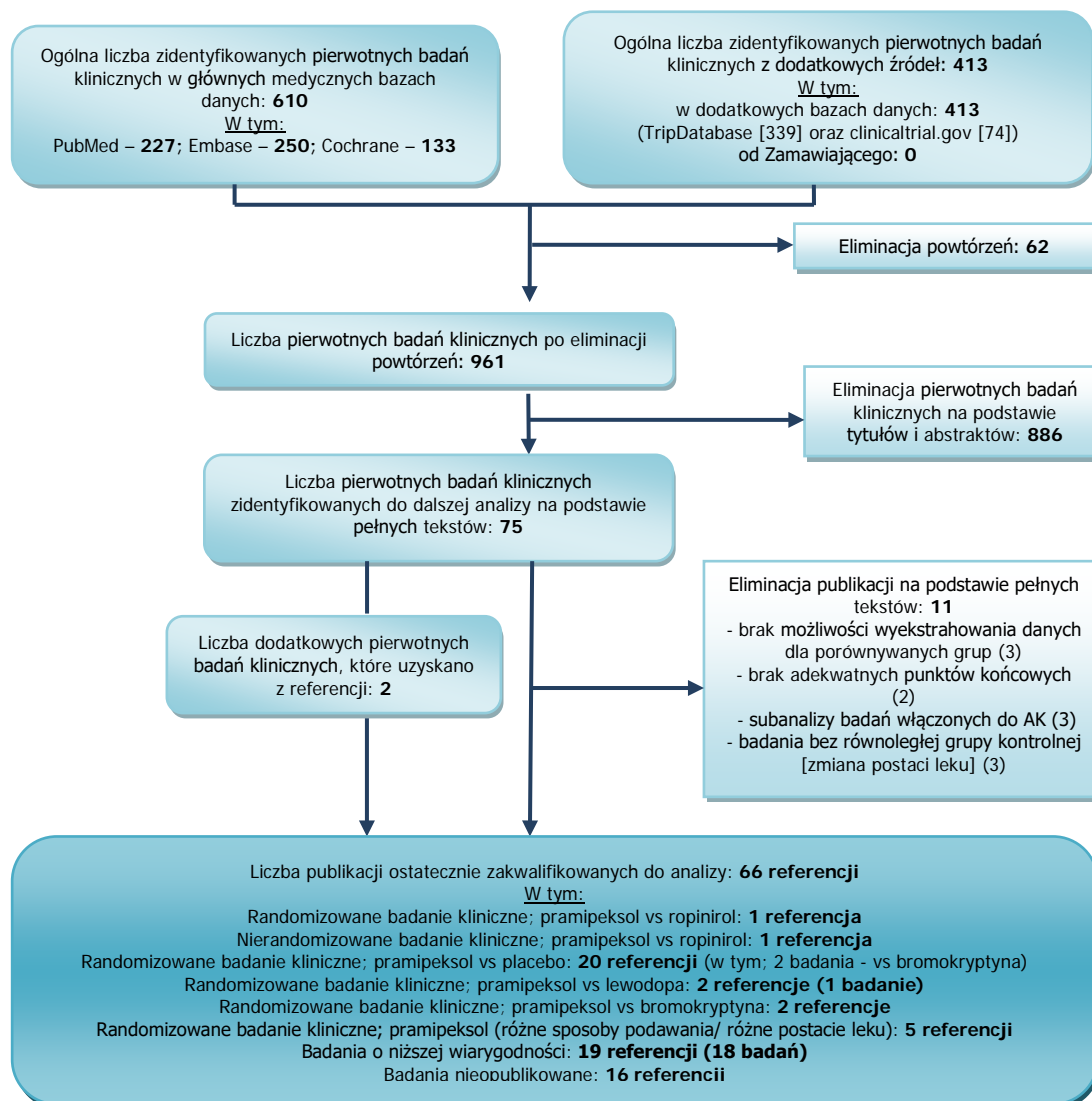
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 20 opracowań wtórnych:

- 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy [77], [84], [85],

- 13 przeglądów systematycznych z metaanalizą [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [78], [79], [80], [81], [82], [83],
- 4 publikacje włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [56], raporty FDA [57], [58], raport *Health Canada* [67]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej

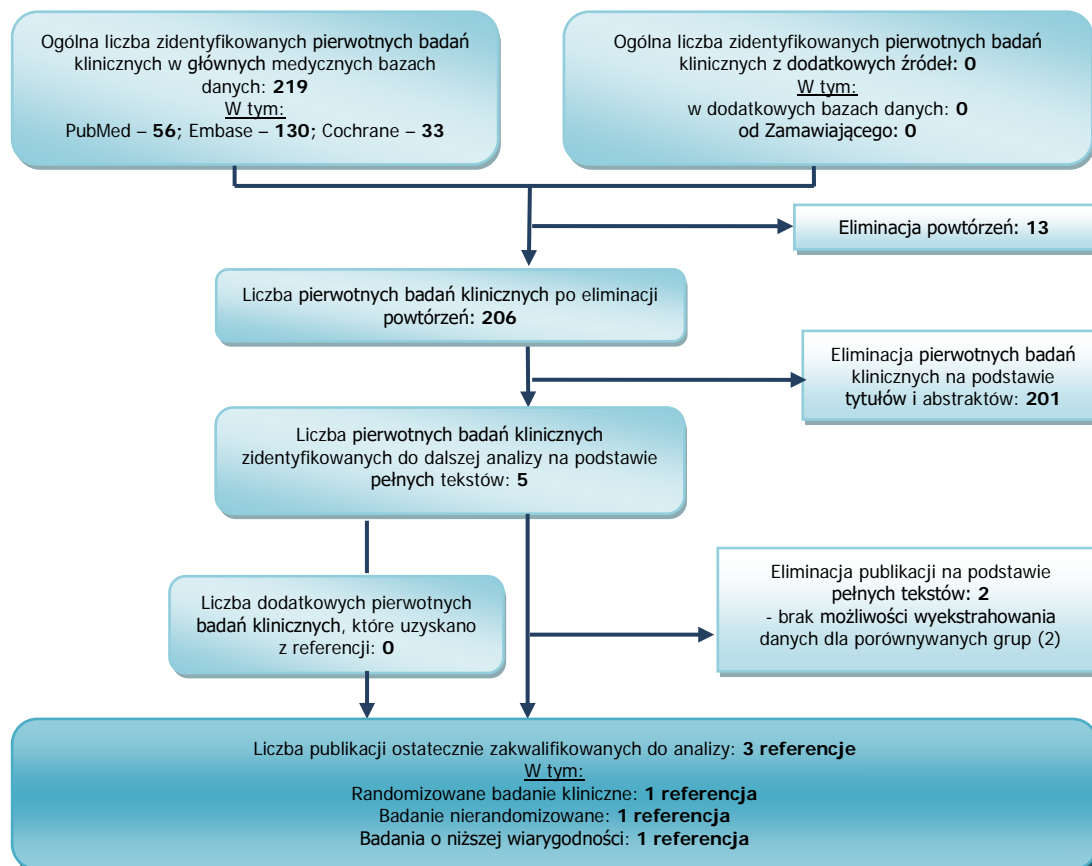


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu [1],
- 1 badanie kliniczne bez randomizacji bezpośrednio porównujące efekty kliniczne pramipeksolu względem ropinirolu [41],
- 20 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem placebo [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21],
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem lewodopy [33]-[34],
- 2 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pramipeksolu względem bromokryptyny [13], [14],
- 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej pramipeksolu podawanego w postaciach o różnym uwalnianiu lub w różnym schemacie [42], [43], [44]; podawanego po wcześniejszym stosowaniu innych agonistów dopaminy [45]; podanego w dawce pojedynczej [55],
- 8 badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pramipeksolu [46], [47], [48], [49], [50], [51]-[52], [53], [54], a także 4 badania o niższej wiarygodności i 6 raportów przypadków dotyczących tylko oceny bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [68], [69],
- 16 badań nieopublikowanych [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania *bezpośredniego* technologii wnioskowanej i komparatora 1.

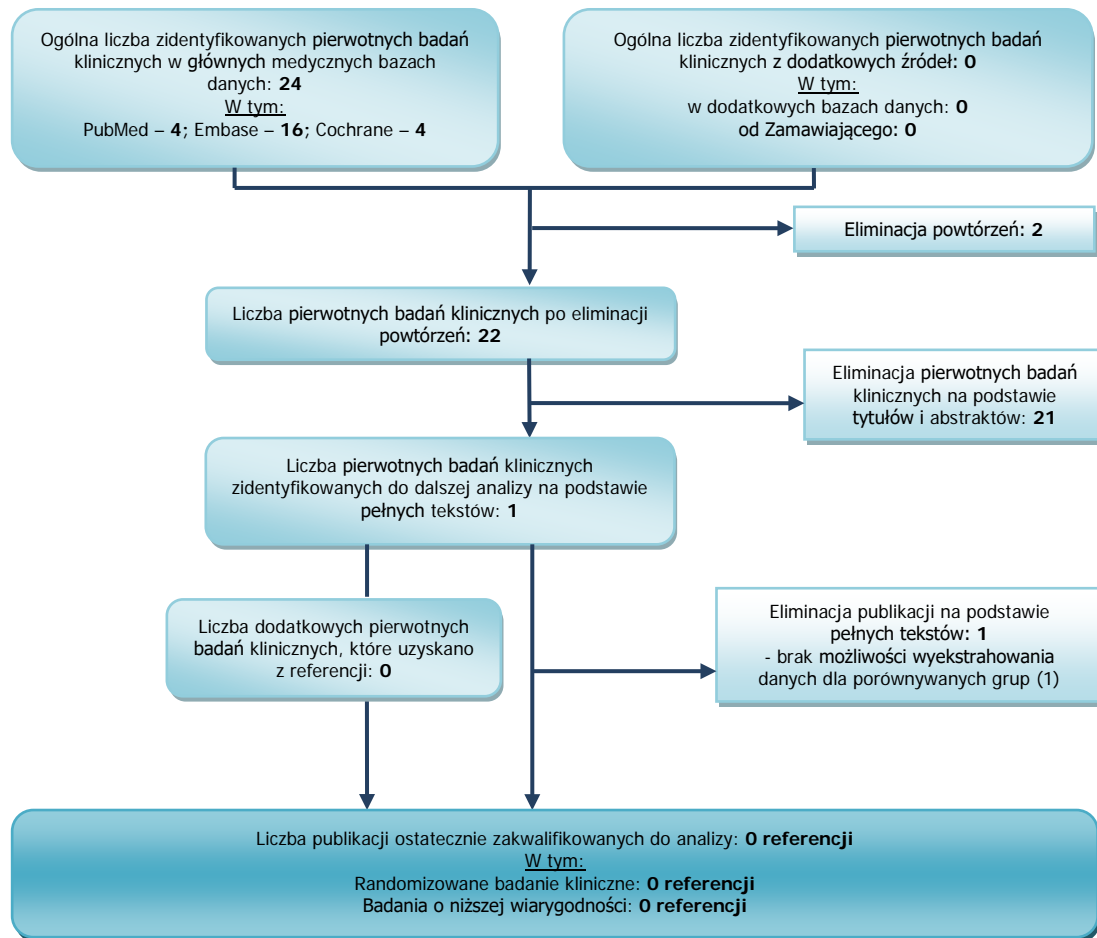


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu względem ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej pramipeksolu względem ropinirolu [1],
- 1 badanie kliniczne bez randomizacji bezpośrednio porównujące efekty kliniczne pramipeksolu względem ropinirolu [41],
- 1 badanie retrospektywne, kohortowe (opisowe) [47].

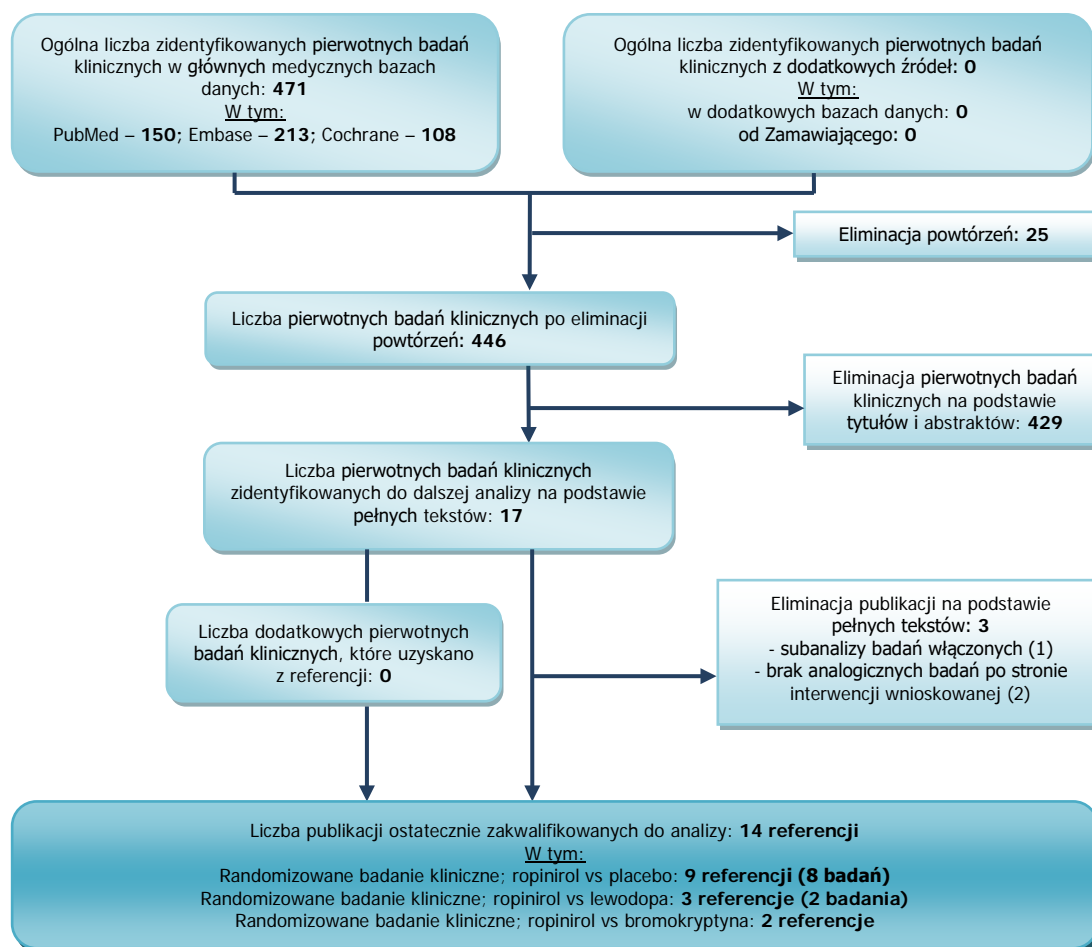
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania *bezpośredniego* technologii wnioskowanej i komparatora 2.



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu względem pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych nie odnaleziono żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w których oceniano efektywność kliniczną pramipeksolu w porównaniu do pirybedylu.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania *pośredniego* technologii wnioskowanej i komparatora 1.

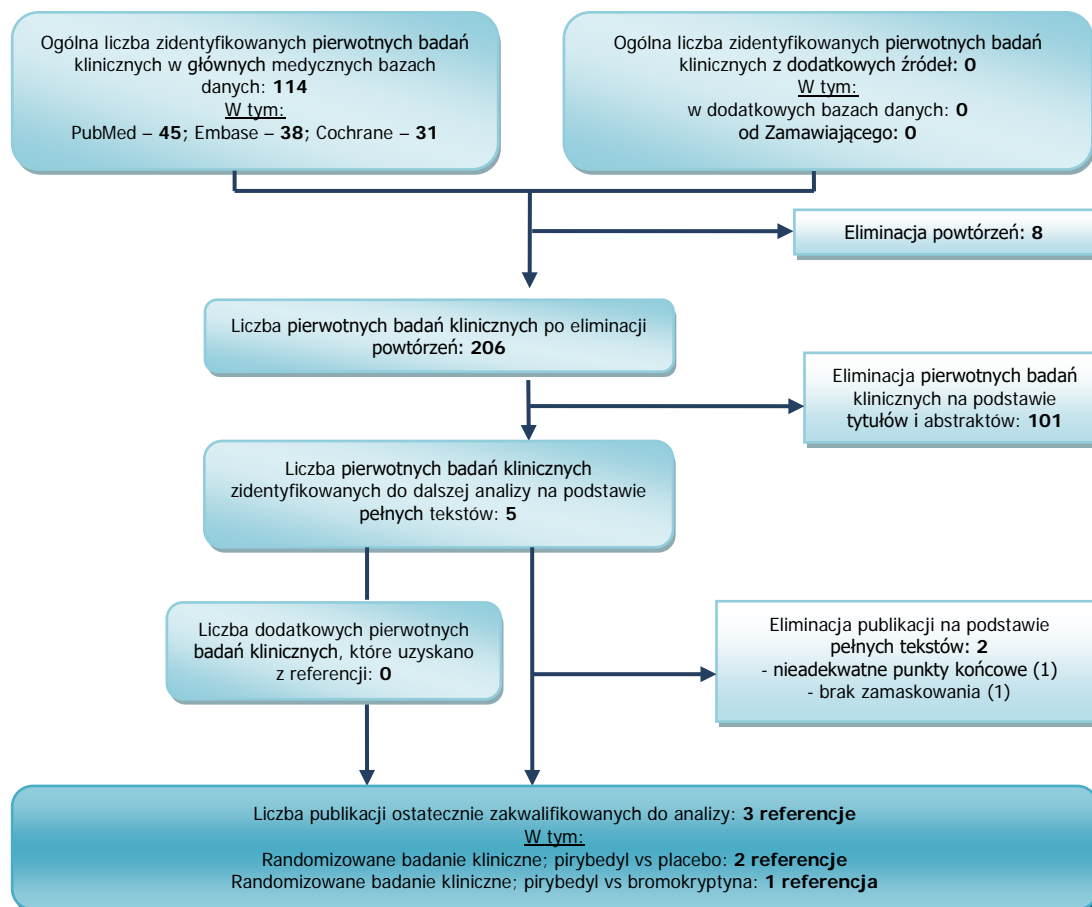


Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ropinirolu względem placebo [22]-[23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30],
- 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ropinirolu względem lewodopy [35]-[36], [37],
- 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ropinirolu względem bromokryptyny [38], [39].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania *pośredniego* technologii wnioskowanej i komparatora 2.



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) pramipeksolu względem pirybedylu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pirybedylu względem placebo [31], [32],
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej pirybedylu względem bromokryptyny [40].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których pramipeksol i/lub komparatory stosowano:
 - w postaci o przedłużonym/ zmodyfikowanym uwalnianiu,
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 56. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania przeglądowe	Dooley i wsp., 1998 [102], Bennett i wsp., 1999 [103]
Badania pierwotne; brak możliwości wyekstrahowania odpowiednich danych	Eggert i wsp., 2014 [104], Garcia-Ruiz i wsp., 2014 [116], Rodríguez-Oroz i wsp., 2015 [121]
Badanie wtórne; brak wyszczególnionych wyników dotyczących badanej interwencji	Simonis i wsp., 2007 [113], Fond i wsp., 2015 [117]
Badania pierwotne; brak adekwatnych punktów końcowych	Brodsky i wsp., 2010 [108], Weintraub i wsp., 2010 [115]
Badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego	Thobois i wsp., 2013 [111] (nieadekwatne punkty końcowe), Suwantamee i wsp., 2004 [112] (badanie otwarte)
Badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego; subanalizy badań włączonych do AK	Noyes i wsp., 2006 [105], PSG 2009 [106], Constantinescu i wsp., 2007 [107] (dotyczy badania [33]-[34]), Hauser i wsp., 2008 [114] (dotyczy badania [35]-[36])
Badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego; brak analogicznych badań po stronie pramipeksolu	Korczyński i wsp., 1998 [109], Korczyński i wsp., 1999 [110]
Badania pierwotne; brak równoległej grupy kontrolnej – zmiana leku o normalnym uwalnianiu na preparat o przedłużonym uwalnianiu	Takanashi i wsp., 2013 [118], Rascol i wsp., 2010 [119], Schapira i wsp., 2013 [120]

15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitoff® (pramipeksol, tabletki) oraz charakterystyki komparatorów (ropinirol oraz pirybedyl) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [125].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 57. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną włączonych do analizy klinicznej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Thomas i wsp., 2006 [1]	RCT, wieloośrodkowe (2 ośrodki we Włoszech), typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 2,1-4,2 mg/dobę N=30. Grupa badana II: ropinirol 15-24 mg/dobę N=30. <u>Schemat leczenia:</u> Pacjenci otrzymywali leki 3 razy dziennie. Skuteczność kliniczną oceniano dla populacji ITT definiowanej jako wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.	Okres leczenia i obserwacji: 24 miesiące.	Grupa badana I: 13/30 (43,3%*). Grupa badana II: 13/30 (43,3%*). Łącznie: 26/60 (43,3%*).	- wystąpienie zjawiska <i>wearing-off</i> oceniane przez samych pacjentów, a następnie w sposób zamaskowany potwierdzone przez badaczy w przypadku udokumentowania pogorszenia objawów motorycznych co najmniej 30% w subskali UPDRS III [główny punkt końcowy badania], - nasilenie objawów motorycznych oceniane za pomocą subskali UPDRS III w zależności od występowania lub nie - fluktuacji motorycznych, w tym zjawiska <i>wearing-off</i> , - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS na początku badania, w trakcie trwania badania i na końcu badania, - profil bezpieczeństwa, [dodatkowe punkty końcowe badania],	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Parkinsona rozpoznaną <i>de novo</i> (stadium 1-2 według Hoehn/Yahr) zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Brytyjski Bank Mózgu (ang. UK <i>brain bank criteria</i>) -pacjenci nie otrzymywali wcześniej żadnych leków przeciw-parkinsonowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków przeciwparkinsonowych
Hubble i wsp., 1995 [2]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych.	Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,3-4,5 mg/dobę N=28. Grupa kontrolna: placebo N=27. <u>Schemat leczenia:</u> Stosowana dawka pramipeksolu była stopniowo zwiększana przez 6 tygodni: dawka początkowa 0,3 mg/dzień, w 5.-8. dniu badania dawka 0,75 mg/dzień, w 9.-15. Dniu	Okres leczenia i obserwacji: 9 tygodni.	Grupa badana I: 0/28 (0%*). Grupa kontrolna: 1/27 (3,7%*). Łącznie: 1/55 (1,8%*)	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i UPDRS III na końcu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i UPDRS III po 3 tygodniach trwania badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 21 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1-3 według Hoehn/Yahr). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona, -pacjenci z chorobami serca, naczyń mózgowych lub w innym niestabilnym stanie zdrowia, -pacjenci przyjmujący inne leczenie (poza

	<p>Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>dawka 1,5 mg/dzień, w dniu 16. Dawka 2,25 mg/dzień, w tygodniu 4. dawka 4,0 mg/dzień, w tygodniu 5. dawka 3,75 mg/dzień oraz w tygodniu 6. dawka 4,5 mg/dzień. Następnie utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 3 tygodnie. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano dla populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>			[dodatkowe punkty końcowe badania].	lekami przeciwcholinergicznymi).
<p>Parkinson Study Group, 1997 [3]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (20 ośrodków), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: kwiecień – wrzesień 1994. Sponsor: Pharmacia & Upjohn Inc. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 1,5 mg/dzień N=54. Grupa badana II: pramipeksol 3,0 mg/dzień N=50. Grupa badana III: pramipeksol 4,5 mg/dzień N=54. Grupa badana IV: pramipeksol 6,0 mg/dzień N=55, Grupa kontrolna: placebo N=51. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol lub placebo podawano 3 razy dziennie w odstępach około 8-godzinnych. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 6 tygodni, a następnie utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 4 tygodnie, po czym miał miejsce trwający 1 tydzień okres wycofywania leku. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 11 tygodni (10 tygodni – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).</p>	<p>Grupa badana I: 10/54 (18,5%*). Grupa badana II: 2/50 (4,0%*). Grupa badana III: 4/54 (7,4%*). Grupa badana IV: 9/55 (16,4%*). Grupa kontrolna: 0/51 (0%*). Łącznie: 25/264 (20,5%*).</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w [główny punkt końcowy badania], - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III w 10 oraz 8 tygodniu badania względem wartości początkowych, - stadium zaawansowania choroby oceniane za pomocą skali Hoehn i Yahr w 10 tygodniu badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, - czas trwania choroby nie dłuższy niż 7 lat, - pacjenci z chorobą Parkinsona w stadium 1-3 według Hoehn/Yahr), - pacjenci, którzy przez okres 3 miesięcy przed rekrutacją nie byli leczeni lewodopą oraz agonistami dopaminy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona, - pacjenci, u których występuje otępienie - pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) równy co najwyżej 22 punkty, - pacjenci, u których występują jednocześnie poważne choroby takie jak: choroby serca, nerek, wątroby lub nowotwory, - wiek poniżej 30 lat, - pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przyjmowali leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyki, metoklopramidę, metylodopę, flunarazynę, metylofenidat, cynaryzynę, rezerpinę lub amfetaminę.</p>
<p>Shannon i wsp., 1997 [4]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (18 ośrodków), podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=164. Grupa kontrolna: placebo N=171. <u>Schemat leczenia:</u></p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 31 tygodni (7 tygodni leczenie właściwe, a następnie 6 miesięcy leczenia podtrzymującego).</p>	<p>Grupa badana I: 28/164 (17,1%*). Grupa kontrolna: 34/171 (19,9%*). Łącznie: 62/335 (18,5%*)</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i UPDRS III na końcu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - stadium zaawansowania choroby oceniane za pomocą skali Hoehn i</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 25 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1-3 według Hoehn/Yahr), - czas trwania choroby nie dłuższy niż 5 lat, - pacjenci, którzy wykazują co najmniej 2 z 3</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	<p>analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pramipeksol lub placebo podawano 3 razy dziennie. Wyjściowadawka pramipeksolu 0,375 mg/dzień była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni do maksymalnej dawki wynoszącej 4,5 mg/dzień,, a następnie dawkowanie leku utrzymywano na stałym poziomie przez kolejne 6 miesięcy fazy podtrzymującej. Na końcu fazy podtrzymującej pacjenci rozpoczęli jednotygodniową fazę redukcji dawki leku.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po rozpoczęciu badania</p>			<p>Yahr na końcu badania względem wartości początkowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> - nasilenie choroby oceniane za pomocą poszczególnych subskal UPDRS na końcu badania względem wartości początkowych, [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<p>głównych objawów (spowolnienie ruchowe, sztywność oraz drżenie spoczynkowe),</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy nie otrzymywali leczenia agonistami dopaminy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz lewodopy w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nietypowymi lub wtórnymi objawami choroby Parkinsona, - pacjenci, u których było stosowane (lub nadal jest) leczenie agonistami dopaminy, -pacjenci przyjmujący inne leczenie (katecholaminy, amantadyna podawana 21 dni przed badaniem, pochodne amfetaminy oraz alfametylodopa), -pacjenci, u których występuje otępienie, psychozy, którzy niedawno przebyli zabieg chirurgiczny bądź byli leczeni elektrowstrząsami. - pacjenci, u których ciśnienie skurczowe w pozycji leżącej wynosi poniżej 100 mmHg, większy niż 20 mmHg ortostatyczny spadek skurczowego ciśnienia krwi oraz wszystkie inne istotne choroby.
<p>Hauser i wsp., 2010 [5]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, typ IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana I: pramipeksol ER 0,375-4,5 mg/dzień N=106.</p> <p>Grupa badana II: pramipeksol IR 0,375-4,5 mg/dzień N=103.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=50.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Pramipeksol ER oraz placebo podawano raz na dobę (rano), natomiast pramipeksol IR lub placebo podawano 3 razy na dobę.</p> <p>Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni: 0,375 mg/dobę w pierwszym tygodniu; 0,75 mg/dobę w drugim tygodniu; 1,5 mg/dobę w trzecim tygodniu; 2,25 mg/dobę w czwartym tygodniu; 3,0 mg/dzień w</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 18 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 21/106 (19,8%*).</p> <p>Grupa badana II: 15/103 (14,6%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 4/50 (8,0%*).</p> <p>Łącznie: 40/259 (15,4%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów choroby oceniane jako suma punktów uzyskanych za pomocą subskalUPDRS II i III w 18. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy PDQ-39 i EQ-5D w 18. tygodniu badania względem wartości początkowych, - poprawa ogólnego stanu chorego oceniana w skali ogólnego wrażenia klinicznego dotyczącej poprawy CGI-I w 18. tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów oceniane za pomocą poszczególnych subskal skali UPDRS (UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III) w 18 tygodniu badania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 30 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1-3 według Hoehn/Yahr), -pacjenci, u których zdiagnozowano chorobę Parkinsona w ciągu ostatnich 5 lat i u których występują przynajmniej 2 z 3 głównych symptomów choroby, - pacjenci, u których nie stosowano lewodopy 60 dni przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) równy co najwyżej 24 punkty, - pacjenci z nietypowymi lub wtórnymi objawami choroby Parkinsona oraz wszystkie inne istotne medycznie choroby.

		<p>piątym tygodniu; 3,75 mg/dzień w szóstym tygodniu; 4,5 mg/dzień w siódmym tygodniu. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 11 tygodni.</p> <p>Na końcu fazy podtrzymującej pacjenci rozpoczęli w tygodniową fazę redukcji dawki leku.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę skuteczności leczenia w zakresie głównego punktu końcowego po rozpoczęciu badania</p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>			<p>względem wartości początkowych, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	
<p>Poewe i wsp., 2011 [6]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (94 ośrodki z Argentyny, Austrii, Czech, Finlandii, Niemiec, Węgier, Indii, Japonii, Malezji, Rosji, Słowacji, Tajwanu, Ukrainy i USA), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania: maj 2007-listopad 2008. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol ER 0,375-4,5 mg/dzień N=223. Grupa badana II: pramipeksol IR 0,125-1,5 mg/dzień N=213. Grupa kontrolna: placebo N=103.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol ER podawano 1 raz na dobę (rano), natomiast pramipeksol IR podawano 3 razy na dobę. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo co tydzień przez pierwsze 7 tygodni: dla populacji ER 0,375; 0,75; 1,5; 2,25; 3,0; 3,75; 4,5 mg/dzień, natomiast dla populacji IR 0,125; 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5 mg 3 razy na dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 26 tygodni. Po</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 33 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana I: 49/223 (22,0%). Grupa badana II: 37/213 (17,4%) Grupa kontrolna: 12/103 (11,7%). Łącznie: 98/539 (18,2%*)</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II i III w 33. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], -nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali PGI-I oraz CGI-I, - odpowiedź na leczenie oceniana w skali UPDRS II+III, określona jako wzrost punktacji o co najmniej 20% w porównaniu do wartości wyjściowej, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS I-III, - odsetek pacjentów, u których musiało zostać włączone wspomagające leczenie lewodopą, - choroby jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy PDQ-39 oraz EQ-5D, -profil bezpieczeństwa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 w momencie zdiagnozowania, - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1-3 według Hoehn/Yahr), - czas trwania choroby nie dłuższy niż 5 lat, - pacjenci, u których stwierdzono główne objawy choroby: spowolnienie ruchowe i drżenie spoczynkowe lub sztywność, - pacjenci, którzy osiągnęli poziom niepełnosprawności klinicznej, który wymagał rozpoczęcia lub uzupełnienia terapii lekami dopaminergicznymi, - pacjenci, u których stosowanie lewodopy przerwano co najmniej 8 tygodni przed randomizacją, - pacjenci, u których stosowanie agonistów dopaminy przerwano co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) równy co</p>

		zakończeniu fazy podtrzymującej pacjenci rozpoczęli tygodniową fazę redukcji dawki leku. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku i uzyskali co najmniej jedną ocenę skuteczności leku. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP - wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.			[dodatkowe punkty końcowe badania]	najwyżej 24 punkty, - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona oraz z zaburzeniami psychiatrycznymi, - pacjenci z niedociśnieniem tętniczym lub zaburzeniami elektrokardiograficznymi, - klirens kreatyniny >50 ml/min, - kobiety w okresie rozrodczym.
Kiebutz i wsp., 2011 [7]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, typ IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: grudzień 2006-lipiec 2008. Sponsor: Boehringer Ingelheim. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 1,5 mg/dzień w trzech dawkach N=80. Grupa badana II: pramipeksol 1,5 mg/dzień w dwóch dawkach N=73. Grupa badana III: pramipeksol 1,0 mg/dzień w dwóch dawkach N=81. Grupa kontrolna: placebo N=77. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa kontrolna: placebo. W grupie I pramipeksol podawano 3 razy dziennie w dawce 0,5 mg, w grupie drugiej: dwa razy dziennie w dawce 0,75 mg, natomiast w trzeciej grupie: dwa razy dziennie w dawce 0,5 mg. Placebo podawano trzy razy dziennie. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP - wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.	Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni, dodatkowo jedna wizyta monitorująca bezpieczeństwo tydzień po zakończeniu leczenia.	Grupa badana I: 10/80 (12,5%*). Grupa badana II: 11/73 (15,1%*). Grupa badana III: 11/81 (13,6%*). Grupa kontrolna: 5/77 (6,5%*). Łącznie: 37/311 (11,9%*)	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - stopień ciężkości choroby oceniany za pomocą skali H&Y w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych, - zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą skali MCA (ang. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>), w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie depresji oceniane za pomocą skali BDI (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowych, - jakość życia oceniane za pomocą kwestionariuszy PDQ-39 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >30 - idiopatyczna choroba Parkinsona we wczesnym stadium (stadium <3 według Hoehn/Yahr), która została zdiagnozowana co najwyżej 7 lat przed rozpoczęciem badania, - pacjenci, którzy wykazują co najmniej 2 z 3 głównych objawów (spowolnienie ruchowe, sztywność oraz drżenie spoczynkowe). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) mniejszy niż 26 punktów, - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona, - pacjenci, którzy przyjmowali leki dopaminergiczne w ciągu 3 miesięcy lub dłużej przed randomizacją, - pacjenci, u których wystąpił napad padaczkowy na rok przed rozpoczęciem badania, , - pacjenci z przebyłym zawałem serca w ciągu 6-ciu miesięcy przed rozpoczęciem badania, - pacjenci z zespołem chorego węzła zatokowego, zastoinową niewydolność serca w klasie III lub IV, objawową hipotonią ortostatyczną, istotną klinicznie chorobą nerek albo wątroby, - pacjenci, którzy przeszli operację stereotaktyczną mózgu.

<p>Pogarell i wsp., 2002 [8]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (4 ośrodki), podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=44. Grupa kontrolna: placebo N=40. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol i placebo podawano 3 razy dziennie. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni: 0,375 mg/dobę w pierwszym tygodniu; 0,75 mg/dobę w drugim tygodniu; 1,5 mg/dobę w trzecim tygodniu; 2,25 mg/dobę w czwartym tygodniu; 3,0 mg/dzień w piątym tygodniu; 3,75 mg/dzień w szóstym tygodniu; 4,5 mg/dzień w siódmym tygodniu. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 4 tygodnie. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni (11 tygodni – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).</p>	<p>Grupa badana I: 0/44 (0%*); Grupa kontrolna: 2/40 (5%*); Łącznie: 2/84 (2,4%*)</p>	<p>- nasilenie drżenia w trakcie trwania stanów „on” oceniane jako suma punktów uzyskanych w podpunktach 16, 20 i 21 skali UPDR w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - bezwzględna i względna (w procentach) zmiana nasilenia drżenia oraz wyniku w skali UPDRS, - zmiana drżenia wg. indywidualnej oceny pacjenta (na podstawie dzienniczka), - bezwzględna i względna zmiana w wystąpieniu drżenia, mierzona za pomocą długoterminowej rejestracji EMG, - całościowa ocena wpływu leczenia na drżenie oceniana za pomocą trzy punktowej skali, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 1-4 według Hoehn/Yahr), - pacjenci, u których występują drżenia lekooporne, bądź doświadczili poważnych działań niepożądanych podczas wcześniejszego leczenia, -pacjenci, którzy uzyskali wynik równy przynajmniej 8 w sumę drżenia w skali UPDRS mieli przynajmniej 8 z 32 lub jeśli drżenie występowało tylko po jednej stronie, suma wynosiła przynajmniej 6 z 32 UPDRS. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona, - pacjenci, którzy cierpieli na ciężkie omdlenie, padaczkę, -pacjenci, którzy w ciągu 90 dni przed randomizacją przechodzili zabiegi neurochirurgiczne bądź elektrowstrząsy, - pacjenci z objawami hipotonii ortostatycznej, -pacjenci, którzy do miesiąca przed randomizacją otrzymywali: agonistów dopaminy, inhibitory MAO (z wyjątkiem selegiliny), leki przeciwocholinergiczne, budipiny, rezerpinę, chlorowodorek metylofenidatu, pochodne amfetaminy, metyldopy cynnaryzyny i flunaryzyny, - pacjenci, którzy do dwóch miesięcy przed randomizacją otrzymywali leki neuroleptyczne albo metoklopramid.</p>
<p>Wong i wsp., 2003 [9]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (5 ośrodków w Hongkongu i Tajwanie), podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: listopad</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=73. Grupa kontrolna: placebo N=77. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol lub placebo podawano 3 razy dziennie w odstępach około 8-godzinnych. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni: 0,375 mg/dobę w pierwszym tygodniu; 0,75 mg/dobę w drugim</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 15 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 9/73 (12,3%*); Grupa kontrolna: 8/77 (10,4%*); Łącznie: 17/150 (11,3%*)</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II+III w 15. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - nasilenie objawów choroby oceniane w subskalach UPDRS II i UPDRS III w 15. tygodniu badania względem wartości początkowych, -stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y w 15. tygodniu badania względem wartości początkowych, - liczba godzin trwania stanów „off”</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1-4 według Hoehn/Yahr), - pacjenci, którzy wykazywali przynajmniej 3 z 4 objawów choroby (szywność, spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe oraz niestabilność postawy), -pacjenci przyjmujący lewodopę, mieli wykazywać dobrą odpowiedź na leczenie oraz stałą dawkę leku przez co najmniej jeden miesiąc poprzedzający badanie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby</p>

	<p>1998-styczeń 2000. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>tygodniu; 1,5 mg/dobę w trzecim tygodniu; 2,25 mg/dobę w czwartym tygodniu; 3,0 mg/dzień w piątym tygodniu; 3,75 mg/dzień w szóstym tygodniu; 4,5 mg/dzień w siódmym tygodniu. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 8 tygodni. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>			<p>w przypadku pacjentów leczonych równocześnie lewodopą, - całkowity wynik MMSE, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p>Parkinsona, -pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) ≤ 22, - pacjenci, którzy jednocześnie mieli choroby serca, nerek, wątroby lub nowotwory, - pacjenci, którzy w okresie dwóch miesięcy przed badaniem otrzymywali leczenie agonistami dopaminy, - pacjenci, którzy w okresie 60 dni przed włączeniem do badania otrzymywali aktywne terapie (np. nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwlękawe), -pacjenci, którzy w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania otrzymywali metylofenidat, cynaryzynę, rezerpinę, amfetaminy lub inhibitory monoaminooksydazy-A, -pacjenci, którzy w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania stosowali neuroleptyki, alfameylodopę lub flunaryzynę.</p>
<p>Navan i wsp., 2003 [10]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: luty-listopad 2001. Sponsor: Boehringer Ingelheim. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,125-4,5 mg/dzień N=10. Grupa badana II: pergolid 0,1-4,5 mg/dzień N=10 Grupa kontrolna: placebo N=10. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol oraz pergolid podawano w dawce rosnącej. Pramipeksol przez pierwsze 3 dni podawano w dawce 0,125 mg 1 raz dziennie, następnie w dniach 4-7 podawano go w dawce 0,125 mg 2 razy dziennie, w drugim tygodniu badania: 0,125 mg 3 razy dziennie, w trzecim tygodniu badania: 0,25 mg trzy razy dziennie, w czwartym i piątym tygodniu: 0,5 mg 3 razy dziennie, w szóstym tygodniu: 0,75 mg 3 razy dziennie, w siódmym i ósmym tygodniu: 1,0 mg 3 razy dziennie, w dziewiątym tygodniu 1,25 mg trzy razy dziennie, oraz ostatnie trzy tygodnie badania:</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni</p>	<p>Grupa badana I: 0/10 (0%*) Grupa badana II: 0/10 (0%*) Grupa kontrolna: 2/10 (20%*) Łącznie: 2/30 (6,7%*)</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 12 tygodniu badania, - nasilenie drżenia oceniane za pomocą wskaźnika drżenia – T1 (suma punktów uzyskanych podczas oceny za pomocą skali 10-punktowej: drżenia spoczynkowego, drżenia postawnego oraz drżenia kinetycznego) w 12 tygodniu badania, [główne punkty końcowe badania] -profil bezpieczeństwa [dodatkowy punkt końcowy badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, - pacjenci, u których nasilenie drżenia oceniono na co najmniej 2/10 punktów w skali drżenia, - pacjenci, którzy nie stosowali wcześniej leczenia agonistami dopaminy. <u>Kryteria wyłączenia:</u> Brak danych.</p>

		<p>1,5 mg 3 razy dziennie. Pergolid przez pierwsze 3 dni podawano w dawce 0,1 mg 1 raz dziennie, następnie w dniach 4-7 podawano go w dawce 0,1 mg 2 razy dziennie, w drugim tygodniu badania: 0,1 mg 3 razy dziennie, w trzecim tygodniu badania: 0,25 mg trzy razy dziennie, w czwartym i piątym tygodniu: 0,5 mg 3 razy dziennie, w szóstym tygodniu: 0,75 mg 3 razy dziennie, w siódmym i ósmym tygodniu: 1,0 mg 3 razy dziennie, w dziewiątym tygodniu 1,25 mg trzy razy dziennie, oraz ostatnie trzy tygodnie badania: 1,5 mg 3 razy dziennie.</p>				
<p>Barone i wsp., 2010 [11]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (76 ośrodków w Europie i Południowej Afryce), podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Boehringer Ingelheim. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-3,0 mg/dzień N=144. Grupa kontrolna: placebo N=152. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol i placebo podawano 3 razy dziennie. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 5 tygodni, do momentu uzyskania efektu antydepresyjnego bądź poprawy ocenianej w skali CGI-I. Następnie dawka była utrzymywana przez kolejne 7 tygodni.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: 20/144 (13,9%*) Grupa kontrolna: 19/152 (12,5%*) Łącznie: 39/296 (13,2%*)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji wywołanej chorobą Parkinsona ocenione za pomocą skali BDI w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie punktacji uzyskanej w skali BDI o co najmniej 50% w 5. i 12. tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS II i UPDRS III w 5 i 12 tygodniu względem wartości początkowych, - nasilenie depresji oceniane za pomocą skali GDS-15 w 5 i 12 tygodniu względem wartości początkowych, -poprawa stanu klinicznego pacjenta oceniana za pomocą skali CGI-I w 5 i 12 tygodniu względem wartości początkowych, - nasilenie anhedoni oceniane za pomocą skali SHAPS w 5 i 12 tygodniu względem wartości początkowych, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1-3 według Hoehn/Yahr), - pacjenci, którzy nie wykazywali fluktuacji motorycznych charakterystycznych w chorobie Parkinsona objawy motoryczne były odpowiednio kontrolowane, , -pacjenci, którzy nie stosowali leczenia agonistami dopaminy przynajmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania, -pacjenci z potwierdzonymi klinicznie objawami depresji (uzyskanie co najmniej 5 punktów w geriatrycznej skali oceny depresji – GDS-15 oraz przynajmniej 2 punktów w dotyczącym objawów depresji podpunkcie 3 subskali UPDRS I. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) mniejszy niż 24 punkty, -pacjenci z ciężką depresją, z myślami samobójczymi, -pacjenci, którzy w okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania zażywali neuroleptyki, metoklopramid, α-metyldopa, metylofenidat, rezerpina, pochodne unarizyny, cynaryzyny lub amfetaminy,

					-profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania]	-pacjenci, którzy chorowali naczerniaka złośliwego lub poddani było w przeszłości zabiegowi głębokiej stymulacji mózgu, -kobiety w ciąży, karmiące lub nie stosujące antykoncepcji.
Wermuth i wsp., 1999 [12]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,2-5,0 mg/dzień N=36. Grupa kontrolna: placebo N=33. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol lub placebo podawano 4 razy dziennie, poza pierwszą, najniższą dawką, która podawana była dwa razy dziennie. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni: 0,2 mg/dobę w pierwszym tygodniu; 0,4 mg/dobę w drugim tygodniu; 1,0 mg/dobę w trzecim tygodniu; 2,0 mg/dobę w czwartym tygodniu; 3,0 mg/dzień w piątym tygodniu; 4,0 mg/dzień w szóstym tygodniu; 5,0 mg/dzień w siódmym tygodniu. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 4 tygodnie. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjmowali lek oraz w populacji PP definiowanej jako wszyscy pacjenci którzy ukończyli całe badanie zgodnie z protokołem.	Czas leczenia i obserwacji: 11 tygodni.	Grupa badana: 6/36 (16,7%*). Grupa kontrolna: 5/33 (15,2%*). Łącznie: 11/69 (15,9%*).	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w każdym tygodniu badania, [główny punkt końcowy badania] - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skal H&Y w każdym tygodniu badania - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w każdym tygodniu badania, - nasilenie objawów dyskinezy w czasie trwania stanów „on” oceniane za pomocą skali PDS, - profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania]	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 2-4 według Hoehn/Yahr). <u>Kryteria wyłączenia:</u> - kobiety, które mogą zająć w ciąży, - pacjenci, z innymi ciężkimi chorobami, -objawowy zespół Parkinsona, -pacjenci oporni na leczenie agonistami dopaminy, -pacjenci z demencją, epilepsją, -pacjenci, którzy w ciągu 10 lat poprzedzających badanie, przeszli operację mózgu, -pacjenci, którzy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, przeszli operację naczyń wewnątrzczaszkowych, -pacjenci z zaburzeniami nerkowymi, wątrobowymi bądź metabolicznymi, - pacjenci z chorobami kardiologicznymi.
Guttman i wsp., 1997 [13]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (38 ośrodków w Japonii), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=79. Grupa badana II: bromokryptyna 1,25-30 mg/dzień N=84.	Czas trwania leczenia i obserwacji: 36 tygodni.	Grupa badana I: 16/79 (20,3%*). Grupa badana II: 17/84 (20,2%*). Grupa kontrolna: 33/83 (39,8%*). Łącznie: 66/246	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II i III w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skal UPDRS I,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 według Hoehn/Yahr), -pacjenci stosujący lewodopę, <u>Kryteria wyłączenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby

	<p>placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Grupa kontrolna: placebo N=83. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol oraz bromokryptynę podawano w dawce rosnącej do 11. tygodnia. Pramipeksol w pierwszym tygodniu podawano w dawce 0,375 mg, dzień; w drugim 0,75 mg/dzień, w trzecim i czwartym 1,5 mg/dzień, w piątym i szóstym 2,25 mg/dzień, w siódmym i ósmym 3,0 mg/dzień, w dziewiątym i dziesiątym 3,75 mg/dzień, w jedenastym 4,5 mg/dzień. Bromokryptyna w pierwszym tygodniu podawana była w dawce 1,25 mg/dzień, w drugim 2,5 mg/dzień, w trzecim 3,75 mg/dzień, w czwartym 5,0 mg/dzień, w piątym 6,25 mg/dzień, w szóstym 7,5mg/dzień, w siódmym 10 mg/dzień, w ósmym 15 mg/dzień, w dziewiątym 20 mg/dzień, w dziesiątym 25 mg/dzień oraz w jedenastym 30 mg/dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 6 miesięcy. Pramipeksol, bromokryptynę lub placebo podawano 3 razy dziennie w odstępach około 6-8 godzinnych. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>		(26,8%*)	<p>UPDRS IV, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England - nasilenie objawów dyskinezy oceniane za pomocą skali PDS, - skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali GCA-E (ang. <i>Global Clinical Assessment of Efficacy</i>) – częstość występowania stanów „on” i „off” oceniana poprzez indywidualne zapisy w dzienniku pacjenta , -jakość życia oceniane za pomocą kwestionariuszy FSQ oraz EQL, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p>Parkinsona, - pacjenci, u których występowało odepnienie, psychozy (z wyjątkiem tych wywołanych przez leczenie agonistami dopaminy lub lewodopą), padaczka (występująca w okresie do dwóch lat poprzedzających badanie), choroby serca, wątroby lub nerek, podwyższenie bilirubiny alkalicznych, fosfatazy, dehydrogenazy mleczanowej, AST, stężenie kreatyniny w surowicy krwi przekraczające podnad1,5 razy obowiązującą normę retinopatii barwnikowej, -czynna choroba nowotworowa, - pacjenci, którzy w ciągu 180 dni przed rozpoczęciem badania przeżyli operację oraz stereotaktyczną operację mózgu, - pacjenci z objawami hipotonii ortostatycznej, -pacjenci, którzy w okresie do miesiąca przed rozpoczęciem badania zażywali alfametylodopy, flunaryzyny, cynnaryzyny, pozajelitowe preparaty sporszu, bromokryptynę, pergoli, lizuryd, inhibitory monoaminooksydazy (z wyjątkiem deprenylu), chlorowodorek metylofenidatu, pochodne amfetaminy, beta-blokery, -pacjenci, którzy w okresie do 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania zażywali neuroleptyki lub metoklopramid, -kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące środków antykoncepcyjnych, - pacjenci, którzy w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania przeszli terapię elektrowstrząsami, - pacjenci, którzy w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania brali udział w badaniach innych dotyczących innych leków.</p>
<p>Mizuno i wsp., 2003 [14]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (34 ośrodków w Europie i Kanadzie), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,25-4,5 mg/dzień N=102. Grupa badana II: bromokryptyna 1,25-22,5 mg/dzień N=105. Grupa kontrolna: placebo N=108. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol oraz bromokryptynę</p>	<p>Czas leczenia i obserwacji: 12 tygodni</p>	<p>Grupa badana I: 13/102 (12,7%*). Grupa badana II: 16/105 (15,2%*). Grupa kontrolna: 15/108 (13,9%*). Łącznie: 44/315 (14,1%*)</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II i III w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS I, UPDRS IV oraz UPDRS I+ II + III, - stopień zaawansowania choroby</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 20 - pacjenci z chorobą Parkinsona, - pacjenci, którzy dobrze reagowali na leczenie lewodopą i ich stan był stabilny przynajmniej przez 28 dni przed rozpoczęciem badania. <u>Kryteria wyłączenia:</u> -pacjenci, którzy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania przyjmowali leczenie</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	<p>danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>podawano w dawce rosnącej do 8 tygodnia. Pramipeksol przez pierwsze 3 dni podawano w dawce 0,25 mg/dzień; w dniach 4-7 0,5 mg/dzień, w drugim tygodniu 1,0 mg/dzień, w trzecim 1,5 mg/dzień, w czwartym 2,0 mg/dzień, w piątym 2,5 mg/dzień, w szóstym 3,0 mg/dzień, w siódmym 3,5 mg/dzień, u ósmym 4,5 mg/dzień. Bromokryptynę przez pierwsze 3 dni podawano w dawce 1,25 mg/dzień; w dniach 4-7 2,5 mg/dzień, w drugim tygodniu 5,0 mg/dzień, w trzecim 7,5 mg/dzień, w czwartym 10,0 mg/dzień, w piątym 12,5 mg/dzień, w szóstym 15,0 mg/dzień, w siódmym 17,5 mg/dzień, u ósmym 22,5 mg/dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 4 tygodnie.</p>			<p>oceniany za pomocą skali H&Y, - skuteczność leczenia oceniana za pomocą skali CGI-E, - odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą zmiany wyniku uzyskanego w subskali UPDRS II, UPDRS III, UPDRS I + II + III + IV w 12. Tygodniu badania względem wartości początkowych, -profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania]</p>	<p>agonistami dopaminy, - pacjenci z nadwrażliwością na pochodne ergoliny, - pacjenci z problemami psychiatrycznymi, takimi jak omamy, dezorientacja, urojenia, pobudzenie, majaczenie, nieprawidłowe zachowanie, - pacjenci, u których występuje objawowa hipotonia ortostaticzna, choroba Raynauda, choroba wrzodowa lub istotne klinicznie choroby serca, nerek lub wątroby, - pacjenci przyjmujący: sifametylodopy, rezerpinę, flunaryzynę, cynnaryzynę, lizuryd, neuroleptyki, pochodne fenotiazyny, butyrodenonu, benzamidu, klebopryd oraz metoklopramid, - kobiety mogące zajść w ciążę i karmiące piersią, - pacjenci z demencją, - pacjenci, którzy w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania brali udział w innych badaniach.</p>
<p>Pinter i wsp., 1999 [15]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (9 ośrodków), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,2-5,0 mg/dzień N=34. Grupa kontrolna: placebo N=44. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol lub placebo w pierwszym tygodniu leczenia podawano 2 razy dziennie, a w kolejnych tygodniach 4 razy dziennie. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni: 0,2 mg/dobę w pierwszym tygodniu; 0,4 mg/dobę w drugim tygodniu; 1,0 mg/dobę w trzecim tygodniu; 1,5 mg/dobę w czwartym tygodniu; 3,0 mg/dzień w piątym tygodniu; 4,0 mg/dzień w szóstym tygodniu; 5,0 mg/dzień w siódmym tygodniu. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 4 tygodnie.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni (11 tygodni – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).</p>	<p>Grupa badana I: 4/34 (11,8%*); Grupa kontrolna: 6/44 (13,6%*); Łącznie: 10/78 (12,8%*).</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 12 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - nasilenie objawów chorobowych oceniane za pomocą subskali UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRSIV w 12 tygodniu względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 12 tygodniu względem wartości początkowych, - nasilenie objawów dyskinezy oceniane za pomocą skali PDS w 12 tygodniu względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane na podstawie prowadzonego przez pacjentów dzienniczka w 12 tygodniu względem wartości początkowych,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona w stadium zaawansowania II-IV według H&Y, -pacjenci, u których podczas stosowania lewodopy wystąpiły fluktuacjomotoryczne lub anormalne, mimowolne ruchy. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - kobiety w wieku rozrodczym, - pacjenci, u których choroba Parkinsona wywołana została innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, - pacjenci, u których występuje ciężkie otępienie, padaczka lub ciężkie choroby fizyczne, - pacjenci, którzy przebyli zabiegi neurochirurgiczne, - pacjenci, którzy jednocześnie byli leczeni agonistami dopaminy, inhibitorami MAO, neuroleptykami, alfametylodopą, klonidyną, rezerpiną i antagonistami wapnia.</p>

					- ogólny stan kliniczny oceniany za pomocą skali CGI w 12 tygodniu względem wartości początkowych, - -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]	
Lieberman i wsp., 1997 [16]	RCT, podwójnie zamaskowane, w grupach równoległych, wieloośrodkowe (26 ośrodków w USA i Kanadzie) podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=181. Grupa kontrolna: placebo N=179. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol lub placebo podawano 3 razy dziennie, 2 godziny po posiłku. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni od 0,375 do 4,5 mg/dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 24 tygodni. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po rozpoczęciu badania.	Okres leczenia i obserwacji: 32 tygodnie (31 tygodni – faza właściwa badania + 1 tydzień – okres wycofywania leku).	Grupa badana I: 30/181 (16,6%*). Grupa kontrolna: 39/179 (21,8%*). Łącznie: 69/360 (19,2%*).	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II (średnia wartość dla stanów „on” i „off”) i subskali III w 32 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II dla okresów „on” oraz dla okresów „off” w 32 tygodniu względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w trakcie trwania stanów „on” w 32 tygodniu względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y dla okresów „on” i „off” w 32 tygodniu względem wartości początkowych, -nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS I i UPDRS IV w 32 tygodniu względem wartości początkowych, -dyskineza oceniana za pomocą skali PDS dla okresów „on” w 32 tygodniu względem wartości początkowych, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe].	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 według Hoehn/Yahr), - pacjenci, którzy przez 30 dni poprzedzających badanie, otrzymywali stałą dawkę karbidowa/lewodopa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona spowodowanymi przez leki, -pacjenci z zapaleniem mózgu, postępującym porażeniem nądjądrowym lub zanikiem wieloukładowym, - pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, - pacjenci z drugim lub trzecim stopniem bloku przedsionkowo-komorowego lub zespołem węzła zatokowego, zastoinową niewydolnością serca, - pacjenci, którzy w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania przebyli zawał serca, - pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami wątroby lub nerek, bądź z aktywną chorobą nowotworową, - pacjenci, którzy w ciągu 180 dni przed rozpoczęciem badania przeszli operację, - pacjenci z historią stereotaktycznej operacji mózgu, - pacjenci z hipotonią ortostatyczną.
Moller i wsp., 2005 [17]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy	Pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=180. Grupa kontrolna: placebo N=183. <u>Schemat leczenia:</u>	Okres leczenia i obserwacji: 31 tygodni.	Grupa badana I: 6/180 (3,3%*). Grupa kontrolna: 3/183 (1,6%*). Łącznie: 9/363 (2,5%*).	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II (dla okresów „on” i „off”) i III (w okresie „on”) w 31 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - nasilenie objawów choroby	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona, <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.

	<p>analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pramipeksol lub placebo podawano 3 razy dziennie w skojarzeniu z lewodopą. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni od 0,375 do 4,5 mg/dzień (sam pramipeksol 0,26-3,15 mg/dzień). Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 24 tygodni.</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>			<p>oceniane za pomocą subskali UPDRS II (dla okresów „on”), UPDRS I i IV oraz za pomocą całej skali UPDRS w 31 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 31 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y, w 31 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych, - dyskineza oceniana za pomocą skali PDS w 31 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych, - ogólny stan kliniczny oceniany za pomocą skali CGI w 31 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania] 	
<p>Poewe i wsp., 2007 [18]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (77 ośrodków w Europie, Południowej Afryce, Australii oraz Nowej Zelandii), podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania: Marzec-listopad 2004.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=200.</p> <p>Grupa badana II: rotygotyna 0,4-16 mg/dobę N=201.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=100.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Pramipeksol podawano 3 razy dziennie natomiast rotygotynę raz dziennie. Placebo podawane było w obu formach (plastry jak rotygotyna oraz tabletki jak pramipeksol).</p> <p>Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 7 tygodni od 0,375 do 4,5 mg/dzień. Dawka rotygotyny również była stopniowo zwiększana przez pierwsze 7 tygodni od 4-16 mg/dobę (o 2 mg co tydzień). Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 23 tygodnie leczenia + 6 dni wycofania leku + 4 tygodnie badania bezpieczeństwa (po wycofaniu leku).</p>	<p>Grupa badana I: 35/200 (17,5%*).</p> <p>Grupa badana II: 24/201 (11,9%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 27/100 (27,0%*).</p> <p>Łącznie: 86/501 (17,2%*).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których nastąpiło co najmniej 30% zmniejszenie bezwzględnego czasu trwania stanów „off” w 23 tygodniu badania względem wartości początkowych,</p> <p>- czas trwania stanów „off” oceniany przez pacjentów w prowadzonych dzienniczkach w 23 tygodniu badania względem wartości początkowych [główne punkty końcowe],</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas, w którym nie występowały dyskinezy, - liczba występujących stanów „off” w 23 tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II i III w 23 tygodniu badania względem wartości początkowych,, - średnia zmiana dawki lewodopy, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 30 (i nie starsi niż 80 lat wśród populacji pacjentów z Południowej Afryki), - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 w skali H&Y), trwającą nie dłużej niż 3 lata oraz pacjenci będący w trakcie stabilnego leczenia (np. bez zmiany dawki leku przez ostatnie 4 tygodnie) lewodopą (min. dawka 300 mg/dzień), - pacjenci, u których czas trwania stanów „off” wynosił przynajmniej 2,5 godziny dziennie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których więcej niż dwa dni z sześciu, zamieszczonych w dzienniku, zostały uznane za nieważne, - pacjenci, którzy otrzymują jednocześnie leczenie agonistami dopaminy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, - pacjenci, którzy uzyskali wynik < 25 punktów w skali oceny otępień MMSE, - pacjenci, u których występują halucynacje lub psychozy,

		<p>przez kolejne 16 tygodni. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po rozpoczęciu badania. Natomiast profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.</p>			<p>-profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania]</p>	<p>-pacjenci, u których w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania występowała hipotonia ortostatyczna, - pacjenci, u których w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania wystąpił zawał serca, -pacjenci, u których występuje nadwrażliwość skóry lub inne choroby dermatologiczne, - pacjenci, którzy równocześnie stosują leczenie inhibitorami monoaminooksydazy A, lekami uwalniającymi dopaminę, neuroleptykami, tolkaponem, cymerydyną, ranitydyną, diltazemem, trametrenem, werapamillem, chinidyną lub chininą.</p>
<p>PSG, 2007 [19]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (17 ośrodków w USA i Puerto Rico) podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Styczeń 1997 – sierpień 1998. Sponsor: Pharmacia Corporation. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol 0,375-4,5 mg/dzień N=109. Grupa kontrolna: placebo N=35. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol lub placebo podawano 3 razy dziennie. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo przez pierwsze 6 tygodni: w pierwszym i drugim tygodniu dawka 0,375 mg/dzień, w trzecim i czwartym dawka 1,5 mg/dzień, w piątym tygodniu dawka 3,0 mg/dzień oraz w tygodniu szóstym dawka 4,5 mg.dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 4 tygodnie. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po rozpoczęciu badania</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 10 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 14/109 (12,8%*). Grupa kontrolna: 1/35 (2,7%*). Łącznie: 15/144 (0,4%*).</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II + III w 10 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS II i UPDRS III w 10 tygodniu badania względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniane za pomocą skali H&Y w 10 tygodniu badania względem wartości początkowych, -jakość życia oceniana za pomocą skali PDQUALIC w 10 tygodniu badania względem wartości początkowych, - aktywność życia codziennego oceniana za pomocą skali Shwab-England w 10 tygodniu badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa i tolerancja [dodatkové punkty końcowe badania].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥30, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 H&Y), - pacjenci, którzy wykazywali przynajmniej 3 z 4 objawów choroby (sztywność, spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe oraz niestabilność postawy), - pacjenci, którzy w ciągu miesiąca przed randomizacją byli leczeni stałą dawką lewodopy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona, -pacjenci, którzy uzyskali wynik <22 punktów w skali oceny otępień MMSE , - pacjenci z zaawansowaną demencją albo psychozami, - pacjenci z aktywną epilepsją, - pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami nerek i wątroby, - pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, bradykardią lub zastoinową niewydolnością serca, - pacjenci, którzy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją przeżyli zawał serca, - pacjenci z objawową hipotonią ortostatyczną, - pacjenci z aktywną chorobą nowotworową, - pacjenci, którzy w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją stosowali leczenie agonistami</p>

						dopaminy (pramipeksol – 3 miesiące przed randomizacją), -pacjenci, którzy w ciągu 6 dni przed randomizacją stosowali aktywne terapie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, - pacjenci z zapaleniem wątroby typu B.
Schapira i wsp., 2011 [20]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (76 ośrodków w Republice Czeskiej, Węgrzech, Indiach, Włoszech, Filipinach, Polsce, Rosji, Słowacji, Południowej Korei, Hiszpanii, Szwecji, Ukrainie oraz Wielkiej Brytanii), podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Maj 2007-listopad 2008. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol ER 0,375-4,5 mg/dzień N=165. Grupa badana II: pramipeksol IR 0,125-1,5 mg/dzień N=175. Grupa kontrolna: placebo N=178. <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol ER podawano 1 raz na dobę (rano), natomiast pramipeksol IR podawano 3 razy na dobę. Stosowana dawka pramipeksolu była zwiększana stopniowo co tydzień przez pierwsze 7 tygodni: dla populacji ER 0,375; 0,75; 1,5; 2,25; 3,0; 3,75; 4,5 mg/dzień, natomiast dla populacji IR 0,125; 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5 mg 3 razy na dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 26 tygodni. Na końcu fazy podtrzymującej pacjenci weszli w tygodniową fazę redukcji dawki leku. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji FAS definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz w populacji PPS definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zostali uwzględnieni w FAS bez naruszenia protokołu dotyczącego oceny badanego leku. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji TS definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali badany lek.	Okres leczenia i obserwacji: 18 tygodni.	Grupa badana I: 3/165 (1,8%*). Grupa badana II: 3/175 (1,7%*). Grupa kontrolna: 4/178 (2,2%*). Łącznie: 10/518 (1,9%*).	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II („on” i „off”) + UPDRS III („on”) w 33 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - czas trwania stanów „off” obliczana na podstawie dziennika pacjenta w 33 tygodniu badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą skali CGI-I oraz PGU-I, definiowana jako odsetek pacjentów, w których wystąpiła duża lub bardzo duża poprawa) w 33 tygodniu badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie, rozumiana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano przynajmniej 20% zwiększenie punktacji uzyskanej w skali UPDRS II i III w 33 tygodniu względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRS IV w 33 tygodniu badania względem wartości początkowych, -jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 w 33 tygodniu względem wartości początkowych - profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania]	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30 , - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 H&Y), - pacjenci, u których choroba została zdiagnozowana ≥ 2 lata przed rozpoczęciem badania, - pacjenci, którzy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją byli leczeni stałą dawką lewodopy, -pacjenci, którzy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania nie przyjmowali leczenia agonistami dopaminy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci, którzy uzyskali wynik < 24 punktów w skali oceny ośrodków MMSE , - pacjenci z nietypowymi objawami choroby Parkinsona, - pacjenci, którzy przeszli zabieg głębokiej stymulacji mózgu, - pacjenci z zaburzeniami psychicznymi bądź niemedycznymi zaburzeniami umożliwiającymi wykonanie badania, - pacjenci z istotnym klinicznie niedociśnieniem, nieprawidłowościami elektrokardiograficznymi, - pacjenci u których poziom kreatyniny w surowicy < 50 ml/min.

<p>Molho i wsp., 2005 [21]</p>	<p>Badanie RCT, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem.</p>	<p>Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 11 tygodni.</p>	<p>Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji. Autorzy opracowania wtórnego Clarke i wsp., 2000 podają, że pacjenci biorący udział w badaniu [21] zostali włączeni do badania Liberman i wsp., 1997 [28]; badanie Molho 1995 [21] nie będzie więc rozpatrywane w kategorii przydatności do przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>		
<p>Adler i wsp., 1997 [22], Sethi i wsp., 1999 [23]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe (25 ośrodków) podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: Brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ropinirol 0,75-24,0 mg/dzień N=116. Grupa kontrolna: placebo N=125. <u>Schemat leczenia:</u> Ropinirol lub placebo podawano 3 razy dziennie. Stosowana dawka ropinirolu była co tydzień stopniowo zwiększana do momentu osiągnięcia minimalnej (4,5 mg/dzień) lub maksymalnej (24 mg/dzień) dozwolonej dawki leku. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, u których przeprowadzono przynajmniej jedną prawidłową ocenę skuteczności leczenia</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie (Adler i wsp.) 48 tygodni (Sethi i wsp.)</p>	<p>Grupa badana I: 37/116 (31,9%*). Grupa kontrolna: 20/125 (16,0%*). Łącznie: 57/241 (23,7%*).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie definiowana jako liczba oraz odsetek pacjentów stosujących monoterapię ropinirolem, u których nie było konieczność wprowadzenia „ratunkowego” lewdodopy w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [główny punkt końcowy badania [23], - niewystarczająca odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których konieczne było wprowadzenie „ratunkowe” lewodopy lub wycofanie z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania [23], - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania [22]], - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o 30% punktacji uzyskanej w skali UPDRS II w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenia definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik równy 1 lub 2 w - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania [22].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium (stadium 1-3 H&Y), - pacjenci, u których występują zaburzenia motoryczne , - pacjenci, u których w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania nie stosowano leczenia agonistami dopaminy i lewodopą, - pacjenci, którzy przez 4 tygodnie poprzedzające badanie nie stosowali żadnych leków przeciwko chorobie Parkinsona(z wyjątkiem selegiliny). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy przyjmowali: leki rozszerzające naczynia, leki antyarytmiczne, digoksyny, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny albo inne leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem leków moczopędnych), - pacjenci, którzy wcześniej leczenia byli ropinirolem, - pacjenci z psychozami lub ołepieniem, - pacjenci, u których występowały ciężkie zawroty głowy lub omdlenia, - pacjenci z rozkurczowym ciśnieniem krwi powyżej 110 mmHg, - pacjenci, którzy byli uzależnieni od alkoholu lub narkotyków.</p>
<p>Brooks i wsp., 1998 [24]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym,</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u></p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 5/41 (12,2%*)/ Grupa kontrolna: 3/22</p>	<p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS w 12. tygodniu względem wartości</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1-4 H&Y),</p>

	<p>wieloośrodkowe (9 ośrodków w Europie i Afryce Południowej) podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Grupa badana I: ropinirol 1-10 mg/dzień N=41.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=22.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Ropinirol lub placebo podawano 2 razy dziennie. Pierwszą dawkę między 8 a 9 rano, drugą średnio po 8 godzinach od poprzedniej.</p> <p>Stosowana dawka ropinirolu była co tydzień stopniowo zwiększana do momentu osiągnięcia maksymalnej (10 mg/dzień) dozwolonej dawki leku. W pierwszym tygodniu pacjenci otrzymywali dawkę 1 mg/dzień, w drugim tygodniu 2 mg/dzień, w trzecim tygodniu 3 mg/dzień, w czwartym tygodniu 4 mg/dzień, w piątym i szóstym tygodniu 5 mg/dzień, w siódmym i ósmym tygodniu 6 mg/dzień, w dziewiątym i dziesiątym tygodniu 8 mg/dzień oraz w jedenastym i dwunastym tygodniu 10 mg/dzień.</p>		<p>(13,6%*).</p> <p>Łącznie: 8/63 (12,7%*).</p>	<p>początkowych,</p> <p>- ogólny stan kliniczny oceniany za pomocą skali CGI w 12. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych,</p> <p>- nasilenie objawów motorycznych oraz integralność układu nerwowo-mięśniowego oceniane za pomocą testu „dotknij palcem” (ang. <i>finger-tap test</i>) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych [główne punkty końcowe badania],</p> <p>-profil bezpieczeństwa [dodatkowy punkt końcowy badania].</p>	<p>- pacjenci w wieku 30-80 lat,</p> <p>-pacjenci, u których występowały drżenie, sztywność mięśniowa, bradykineza.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- kobiety mogące zająć w ciąży,</p> <p>- pacjenci z hipotonią ortostatyczną,</p> <p>- pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami,</p> <p>- pacjenci, którzy w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania byli leczeni: lewodopą, agonistami dopaminy, leki rozszerzające naczynia, leki antyarytmiczne, betablokery, antagonisty wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny lub inne leki przeciwnadciśnieniowe (z wyjątkiem leków moczopędnych).</p>
<p>Giladi i wsp., 2007 [25]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana I: rotygotyna 2-8 mg/dobę N=213.</p> <p>Grupa badana II: ropinirol 0,75-24 mg/dzień N=227.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=117.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Plastry rotygotyny stosowano codziennie przez 24 godziny, natomiast kapsułki ropinirolu podawane były 3 razy dziennie. Stosowane dawki leków były stopniowo zwiększane. Dawka rotygotyny zwiększana była przez pierwsze 4 tygodnie (co tydzień o 2 mg/dobę): od 2 – 8 mg/dobę. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez 33 tygodnie. Pacjenci przyjmujący ropinirol rozpoczęli leczenie od dawki</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 37 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 62/213 (29,1%*).</p> <p>Grupa badana II: 53/227 (23,3%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 33/117 (28,2%*).</p> <p>Łącznie: 148/557 (26,6%*).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie punktacji w skali UPDRS II + III o co najmniej 20% w 37 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania]</p> <p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 37 tygodniu badania względem wartości początkowych,</p> <p>- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskal UPDRS II i UPDRS III w 37 tygodniu badania względem wartości początkowych,</p> <p>-profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 30,</p> <p>- pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 1-3 H&Y),</p> <p>- pacjenci, którzy uzyskali wynik w skali UPDRS III ≥ 10.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) mniejszy niż 25 punkty,</p> <p>- pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami psychiatrycznymi lub poznawczymi,</p> <p>- pacjenci z nadwrażliwością skóry lub innymi chorobami dermatologicznymi,</p> <p>- pacjenci, którzy w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania przyjmowali leczenie agonistami dopaminy,</p> <p>- pacjenci, którzy przyjmowali lewodopę dłużej niż 6 miesięcy,</p> <p>- pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami wątroby, nerek lub serca,</p> <p>- pacjenci z objawową hipotonią ortostatyczną,</p>

		0,75 mg/dzień, która co tydzień (do 13 tygodnia) zwiększana była o 0,75 mg/dzień, do momentu osiągnięcia maksymalnej dawki – 24 mg/dzień. Następnie dawka była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 24 tygodnie. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu grup.				<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy niedawno przyjmowali inhibitory monoaminooksydazy typu A i neuroleptyki, - pacjenci, którzy w wyniku badania EKG w trzech powtarzających się próbach mieli wyniki: ≥ 450 ms dla mężczyzn oraz ≥ 470 ms dla kobiet.
Singer i wsp., 2007 [26]	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (101 ośrodków w USA, Meksyku i Argentynie), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana I: sumanirol 1 mg/dzień–16 mg/dzień N=203. Grupa badana II: ropinirol 0,75 mg/dzień–24 mg/dzień N=202. Grupa kontrolna: placebo N=203.</p> <p><u>Schemata leczenia:</u></p> <p>Podawane leki były miareczkowane do 13 tygodnia badania bądź do osiągnięcia maksymalnej, tolerowanej dawki. Sumanirol miareczkowano do maksymalnej dawki 16 mg/dzień, natomiast ropinirol do 24 mg/dzień. Następnie dawkę leków utrzymywano na stałym poziomie przez 26 tygodni. Leki i placebo podawano 3 razy na dzień. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.</p>	Okres leczenia i obserwacji: 40 tygodni (39 tygodni faza właściwej + 1 tydzień odstawienia leku).	<p>Grupa badana I: 108/204 (52,9%*).</p> <p>Grupa badana II: 95/202 (47,0%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 108/203 (53,2%*).</p> <p>Łącznie: 275/609 (45,2%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, [główny punkt końcowy badania] - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie punktacji w skali UPDRS II+III o co najmniej 20% w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 30, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1-3 H&Y), - czas trwania choroby ≤ 7 lat, - pacjenci nie wymagający leczenia lewodopą. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania byli leczeni agonistami dopaminy, - pacjenci, którzy w ciągu ostatnich dwóch lat przyjmowali terapię lewodopą trwającą ponad rok.
Rascol i wsp., 1996 [27]	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (2 ośrodki w Londynie w Wielkiej Brytanii oraz Toulouse we Francji) podtyp IIA, brak</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana I: ropinirol 1-8 mg/dzień N=23. Grupa kontrolna: placebo N=23.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Ropinirol lub placebo podawano 2 razy dziennie w trakcie posiłku.</p>	Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni.	<p>Grupa badana I: 2/23 (8,7%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 7/23 (30,4%*).</p> <p>Łącznie: 9/46 (19,6%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie choroby oceniane za pomocą dzienników pacjentów, w których każdy z nich co godzinę musiał określać czas „on” i „off”, w 12 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - nasilenie choroby oceniane za 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą Parkinsona, - pacjenci w wieku 30-80 lat, - pacjenci u których występowały fluktuacje motoryczne o umiarkowanym nasileniu podczas terapii lewodopą. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w stadium 5 według skali H&Y,

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	<p>założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Stosowany ropinirol podawany był w dawce rosnącej, rozpoczynając od 1 mg/dzień. Dawka była zwiększana średnio o 1 mg/dzień, do momentu osiągnięcia dawki maksymalnej (8 mg/dzień) bądź do momentu osiągnięcia wystarczającego efektu klinicznego.</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, u których przeprowadzono przynajmniej jedną prawidłową ocenę skuteczności leczenia.</p>			<p>pomocą skali CGE w 12 tygodniu badania w porównaniu do wartości początkowych,</p> <p>-profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ciężką dyskinezą, - pacjenci z objawową hipotonią ortostatyczną, psychozami, ośpieniem oraz zaburzeniami neurologicznymi, - pacjenci, którzy w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem badania byli leczeni agonistami dopaminy, - pacjenci, którzy jednocześnie przyjmowali apomorfina.
<p>Lieberman i wsp., 1998 [28]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas badania brak danych.</p> <p>Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Grupa badana I: ropinirol 0,75-24 mg/dzień N=95.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=54.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Ropinirol lub placebo podawano 3 razy dziennie. Stosowany ropinirol podawany był w dawce rosnącej, rozpoczynając od 0,75 mg/dzień. Dawka była zwiększana średnio o 0,75 mg/dzień, do momentu osiągnięcia dawki maksymalnej (24 mg/dzień). Przez pierwsze dwa tygodnie pacjenci osiągnęli dawkę 3 mg/dzień i następnie dawka była zwiększana średnio o 3 bądź 9 mg/dzień co tydzień, do momentu osiągnięcia maksymalnej dawki. Wszyscy pacjenci, do końca badania, byli leczeni przynajmniej dawką 7,5 mg/dzień. Lek i placebo podawano z jednocześnie stosowaną lewodopą.</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 21/95 (22,1%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 19/54 (35,2%*).</p> <p>Łącznie: 40/149 (26,8%*).</p>	<p>- odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie dawki lewodopy przynajmniej o co najmniej 20% w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych,</p> <p>- odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję o co najmniej 20% czasu trwania stanów „off” w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych [główne punkty końcowe]</p> <p>- redukcja czasu trwania stanów „off” określana indywidualnie w dziennikach pacjentów w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych,</p> <p>- odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali CGI równy 1 lub 2 w 6 miesiącu badania względem wartości początkowych,</p> <p>- profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z chorobą Parkinsona, (stadium 2-4 H&Y), - pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie lewodopą, w których równocześnie wystąpiły fluktuacje motoryczne, - pacjenci, którzy przez minimum 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania byli leczeni stałą dawką lewodopy (produkt leczniczy Sinemet®). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których wystąpiły nagłe i nieprzewidywane utraty skuteczności leczenia lewodopą, -pacjenci, którzy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania byli leczeni bromokryptyną lub pergoli dem, -kobiety w wieku rozrodczym, - pacjenci z ciśnieniem rozkurczowym większym niż 110 mmHg, - pacjenci, przyjmujący leki antyarytmiczne, rozszerzające naczynia, blokery kanału wapniowego, beta blokery lub inne leki przeciwnadciśnieniowe (z wyjątkiem leków moczopędnych), - pacjenci z epizodami psychozy, omdleń, ośpienia, - pacjenci z chorobami serca, płuc, wątroby, nerek lub hormonalnymi.
<p>Mizuno i</p>	<p>RCT, podwójnie</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona.</p>	<p>Okres leczenia i</p>	<p>Grupa badana I:</p>	<p>- nasilenie objawów choroby</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>

<p>wsp., 2007 [29]</p>	<p>zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ropinirol 0,75-15 mg/dzień N=121. Grupa kontrolna: placebo N=122. <u>Schemat leczenia:</u> Ropinirol lub placebo podawano 3 razy dziennie. Stosowany ropinirol podawany był w dawce rosnącej, rozpoczynając od 0,75 mg/dzień. Dawka była zwiększana średnio o 0,75 mg/dzień co tydzień przez 4 tygodnie do momentu osiągnięcia dawki 3 mg/dzień. Następnie dawka była stopniowo zwiększana do momentu osiągnięcia maksymalnej dawki (15 mg/dzień). Lek i placebo podawano z jednocześnie stosowaną lewodopą.</p>	<p>obserwacji: 16 tygodni.</p>	<p>23/121 (19,0%*). Grupa kontrolna: 26/122 (21,3%*). Łącznie: 49/243 (20,2%*).</p>	<p>oceniane za pomocą skali UPDRS III (podczas trwania stanów „on”) w 16 tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcja o co najmniej 20% czasu trwania stanów „off” w 16 tygodniu badana względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 16 tygodniu badania względem wartości początkowych, - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y w 16 tygodniu badania względem wartości początkowych, - choroby poprawa ogólnego stanu klinicznego oceniana za pomocą skali CGI w 16 tygodniu badania względem wartości początkowych, - profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania].</p>	<p>- wiek ≥ 20, - pacjenci z chorobą Parkinsona (stadium 2-4 H&Y), - pacjenci, którzy wykazywali przynajmniej 2 z 4 objawów choroby Parkinsona, - pacjenci, u których nie wykonano tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego w celu wykazania przyczyn choroby Parkinsona, , - pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie lewodopą, - pacjenci, którzy przez minimum 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania byli leczeni stałą dawką lewodopy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania byli leczeni agonistami dopaminy, - pacjenci, którzy w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania brali udział w badaniu nad innym lekiem, - pacjenci z poważnymi chorobami serca, wątroby lub nerek, - pacjenci, którzy przeszli zabieg lub operację w celu leczenia choroby Parkinsona, - pacjenci z objawami hipotonii ortostatycznej, - pacjenci, którzy w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, wykazywali poważne objawy psychiczne (np. omamy, urojenia), - kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią.</p>
<p>Barone i wsp., 2007 [30]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (106 ośrodków w 25 państwach), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: sumanirol 1-48 mg/dzień N=315. Grupa badana II: ropinirol 0,75-24 mg/dzień N=310. Grupa kontrolna: placebo N=314. <u>Schemat leczenia:</u> Podawane leki były miareczkowane do 13 tygodnia badania bądź do osiągnięcia maksymalnej, tolerowanej dawki. Sumanirol miareczkowano od 1 mg/dzień do 48</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 40 tygodni (39 tygodni faza właściwa + 1 tydzień odstawienia leku).</p>	<p>Grupa badana I: 95/315 (30,2%*). Grupa badana II: 80/310 (25,8%*). Grupa kontrolna: 123/314 (39,2%*). Łącznie: 298/939 (31,7%*).</p>	<p>- nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, [główny punkt końcowy badania] - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, - redukcja czasu trwania stanów „on”</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 30, - pacjenci z zaawansowaną, idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 H&Y), - pacjenci, którzy przez minimum 30 dni przed rozpoczęciem badania byli leczeni stałą dawką lewodopy i wykazywali w trakcie leczenia fluktuacje motoryczne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy w ciągu 30 dni poprzedzających badanie przyjmowali leczenie agonistami dopaminy, - pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) mniejszy</p>

	Ocena w skali Grade: wysoka.	mg/dzień, natomiast ropinirol od 0,75 mg/dzień do 24 mg/dzień. Następnie dawkę leków utrzymywano na stałym poziomie przez 26 tygodni. Lek i placebo podawano 3 razy na dzień. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz, u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę skuteczności leczenia za pomocą skali UPDRS. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.			i „off”, - czas trwania stanów „on” w trakcie których nie występowały dyskinezy, - redukcja stosowanej dawki lewodopy w 40 tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie dyskinezy oceniane za pomocą skali GDS (ang. <i>Goetz Dyskinesia Scale</i>), - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania].	niż 24 punkty, - pacjenci z psychozami lub padaczką.
Rascol i wsp., 2006 [31]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pirybedyl 50-300 mg/dzień N=197. Grupa kontrolna: placebo N=204. <u>Schemat leczenia:</u> Stosowany pirybedyl podawany był w dawce rosnącej, rozpoczynając od 50 mg/dzień. Dawka była zwiększana co tydzień (do 21 dnia badania) aż do momentu osiągnięcia dawki 150 mg/dzień. Później była możliwość zwiększania dawki co 14 dni, do momentu osiągnięcia 200 lub 250 mg/dzień. Po 4 miesiącach badania, dawka mogła być zwiększona do maksymalnej dozwolonej dawki tego leku (300 mg/dzień). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.	Okres leczenia i obserwacji: 28 tygodni.	Grupa badana I: 40/197 (20,3%*). Grupa kontrolna: 25/204 (12,3%*). Łącznie: 65/401 (16,2%*).	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 28. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania] - odpowiedź na leczenie definiowana jako odestek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie wyniku uzyskanego w skali UPDRS III o 30% w 28. tygodniu badania względem wartości początkowych, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą subskali UPDRS II w 28. tygodniu badania względem wartości początkowych, - czas do wystąpienia niepowodzenia terapii zdefiniowany jako liczba dni od początku badania do momentu konieczności wprowadzenia leczenia lewodopą, - dzienna dawka przyjmowanej lewodopy, - nasilenie depresji oceniane za pomocą skal MADRS i BDI i w 28. tygodniu badania względem wartości początkowych,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 30-77 lat, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1-3 H&Y). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem badania przyjmowali leczenie agonistami dopaminy (selegilina 60 dni przed), antycholinergicami, amantadyną, - pacjenci, którzy przyjmowali inhibitory monoaminoooksydazy, amineptynę, imipraminę i ich pochodne.

					-jakość życia oceniana za pomocą skali PDQL w 28. tygodniu badania względem wartości początkowych, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania].	
Ziegler i wsp., 2003 [32]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, brak założeń co do typu badania, Autorzy analizy założyli, że to badanie typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania brak danych. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pirybedyl w dawce 50–450 mg/dzień, N=61. Grupa kontrolna: placebo, N=54 <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: pirybedyl podawano doustnie w początkowej dawce 50 mg/dzień. Następnie dawka była stopniowo zwiększana co każde kolejne 2 tygodnie badania aż do maksymalnej dawki wynoszącej 150 mg/dobę. W zależności od reakcji na leczenie stosowana dawka pirybedylu była optymalizowana. Lewodopa podawano w stałej dawce aż do 4. miesiąca badania, a następnie dawka była dostosowywana w zależności od reakcji pacjentów na leczenie. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, u których przeprowadzono przynajmniej jedną prawidłową ocenę skuteczności leczenia.	Okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie.	Grupa badana I: 13/61 (21,3%*). Grupa kontrolna: 10/54 (18,5%*). Łącznie: 23/115 (20,0%*).	- nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III w 12. i 24. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie o 30% wyniku uzyskanego w skali UPDRS III w 12. i 24. tygodniu badania względem wartości początkowych, -profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania].	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 35-75 lat, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 1-3 H&Y) trwającą co najwyżej 10 lat, -pacjenci stosujący lewodopę w stałej dawce przez przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, ale nie dłużej niż 8 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci, u których występowały fluktuacje motoryczne podczas terapii lewodopą.
Pérez-Pérez i wsp., 2015 [41]	Badanie prospektywne, kohortowe, bez randomizacji i zamaskowania, wielośrodkowe (55 ośrodków w Hiszpanii), typ IIIA. Czas badania I-XII 2007. Sponsor: CIBERNED (Fundacion CIEN, Instituto de Salud	Pacjenci z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania, z dobrze kontrolowanymi objawami motorycznymi, bez demencji. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: pramipeksol, N=250. Grupa kontrolna: ropinirol, N=150. <u>Schemat leczenia:</u> W referencyjnej publikacji nie podano stosowanych dawek pramipeksolu lub ropinirolu. Agonistów dopaminy	Brak danych.	Brak danych.	- zmiany nasilenia objawów neuropsychiatrycznych, takich jak: deluzje, halucynacje, dysforia, apatia, niepokój, agitacja, euforia, utrata zahamowań, rozdrażnienie i dziwaczne zachowania motoryczne, oceniane za pomocą skali NCI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>).	<u>Kryteria włączenia:</u> - kliniczne rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona, - co najmniej jedna wizyta kontrolna w okresie obserwacji u neurologa specjalizującego się w zaburzeniach ruchu, - brak zaburzeń poznawczych, w tym objawów demencji związanej z chorobą Parkinsona, zgodnie z kryteriami DSM-IV oraz <i>Clinical Dementia Rating Scale</i> (CDR), - przyjmowanie stałych dawek leków w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania.

	Carlos III). Badanie opublikowane. Ocena w skali NOS: wysoka. Ocena w skali Grade: wysoka.	stosowano w monoterapii w skojarzeniu z lewodopą (wyniki przedstawiono łącznie).				<u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Mizuno i wsp., 2012 [43]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (21 ośrodków w Japonii). Czas badania: 21 listopad 2007 – 5 listopad 2008. Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: pramipeksol IR w dawce 1,0–4,5 mg/dobę N=56 Grupa badana II: pramipeksol ER w dawce 1,0–4,5 mg/dobę, N=56 <u>Schemat leczenia:</u> Pramipeksol ER podawano doustnie w początkowej dawce 1 mg/dzień (raz dziennie), a pramipeksol IR podawano doustnie w początkowej dawce 1 mg/dzień (dwa razy dziennie). W kolejnych tygodniach badania dawka pramipeksolu była stopniowo zwiększana aż do maksymalnej 4,5 mg/dzień.	Okres leczenia/ obserwacji: 12 tygodni	Grupa badana I: 3/56 (5,4%*) Grupa badana II: 5/56 (8,9%*) Łącznie: 8/112 (7,1%*)	[przed rozpoczęciem badania nie zdefiniowano żadnego pierwszorzędowego punktu końcowego] - nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II+III w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych, - czas trwania stanów „off”, - czas trwania stanów „on” bez wystąpienia dyskinezy, - stosowana dawka lewodopy, - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła znacząca poprawa oceniana za pomocą skali CGI-I oraz PGI-I - odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których obserwowano co najmniej 20% poprawę wyniku uzyskanego w skali UPDRS II+III w 1., 3., 5. i 12. tygodniu badania, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe].	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >40lat, - pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stadium 2-4 H&Y), - pacjenci stosujący lewodopę w stałej dawce przez przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania., - pacjenci, u których podczas leczenia lewodopą wystąpiło przynajmniej jedno niepożądane związane z tą terapią. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, u których występowały nietypowe objawy choroby Parkinsona z powodu stosowanych leków, zaburzeń metabolicznych, zapaenia mózgu lub chorób degeneracyjnych, - pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) mniejszy niż 24 punkty, - pacjenci, u których występował psychozy, zaburzenia w obrazie elektrokardiograficznym, niedociśnienie, objawowa hipotonia ortostatyczna, - pacjenci którzy stosowali w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania leki z grupy agonistów dopaminy lub metylofenidat, - pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania zaprzestali stosowania pramipeksolu o natychmiastowym uwalnianiu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
Schapira i wsp., 2013 [44]	Badanie przedstawia wyniki zbiorcze z 3 randomizowanych badań klinicznych.					
Utsumi i wsp., 2013 [45]	RCT, badanie owtarte (ang. <i>open label</i>), w układzie równoległym, wieloośrodkowe (12 ośrodków w Tokio, Japonia). Czas badania Styczeń 2007 – czerwiec 2009 Sponsor: Brak danych.	Pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I (<i>add-one</i>): pramipeksol stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciw chorobie Parkinsona, który był stosowany wcześniej u chorego, N=18 Grupa badana II (<i>switch group</i>): pramipeksol został wprowadzony	Okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie	Grupa badana I: 5/18 (27,8%*) Grupa badana II: 5/16(31,3%*) Łącznie: 10/34 (29,4%*)	- poprawa uzyskana w zakresie dyskinezy oceniana w skali CAPSIT (ang. <i>Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies</i>) w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych [główny punkt końcowy badania], - stopień zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali H&Y (w trakcie trwania stanów „on”) w 24.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek >20lat, - pacjenci z zdiagnozowaną chorobą Parkinsona, - pacjenci, u których występowały dyskinezy podczas leczenia maksymalną dawką leku przeciw chorobie Parkinsona, - pacjenci stosujący lewodopę w skojarzeniu z lekami z grupy agonistów dopaminy w stałej

	<p>Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia</p>	<p>zamiast stosowanego wcześniej u pacjentów leku przeciw chorobie Parkinsona, N=16. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I (<i>add-one</i>): pramipeksol podawano w dawce początkowej 0,5 mg/dobę (po śniadaniu i kolacji), a następnie dawka pramipeksolu była stopniowo zwiększana do 0,75 mg/dobę w 2. tygodniu badania, do 1,0 mg/dobę w 3. tygodniu badania i do 1,5 mg/dzień w 4. tygodniu badania. Jeżeli w trakcie okresu zwiększania dawki u pacjenta przestały występować dyskinezy to proces dalszego zwiększania dawki nie był kontynuowany. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie, stosowana dawka pramipeksolu mogła być zmniejszana. Grupa badana II (<i>switch group</i>): dawkę stosowanych wcześniej u pacjentów leków (bromokryptyna, pergolid, kabergolina) zmniejszono o połowę, a leczenie pramipeksolem rozpoczęto w dawce odpowiadającej dawce o którą zmniejszono stosowanie wcześniejszego leku (okres przejściowy trwający dwa tygodnie). Po zakończeniu okresu przejściowego, podawanie bromokryptyny, pergolidu lub kabergoliny zostało wstrzymane, a dawkę pramipeksolu zwiększono do poziomu odpowiadającemu dawce stosowanego wcześniej leku.</p>			<p>tygodniu badania względem wartości początkowych, -nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II, UPDRS III, UPDRS IV w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych, -jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39, -poprawa choroby oceniana za pomocą skali CGI-I w 24. tygodniu badania względem wartości początkowych [dodatkowe punkty końcowe badania].</p>	<p>dawce przez przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, pacjenci którzy uzyskali wynik w skali MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) większy niż 24 punkty. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nadwrażliwością na pramipeksol, -pacjenci z wykazujący objawy psychiatryczne takie jak splątanie, halucynacje, urojenia, pobudzenie, majaczenie, zaburzenia zachowania, - pacjenci u których występowały poważne powikłania takie jak: choroby serca, choroby nerek lub wątroby, -pacjenci, u których przeprowadzono zabieg głębokiej stymulacji mózgu, -kobiety będące w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią, -pacjenci biorący udział w innym badaniu na 3 miesiące przed przekazanie świadomej zgody na udział w badaniu.</p>
<p>Navan i wsp., 2003 [55]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie krzyżowym, jednoośrodkowe . Czas badania: czerwiec 2000 – październik 2000 Sponsor: Brak danych</p>	<p><u>Liczebność grup:</u> Łącznie: 10 pacjentów Grupa badana I: pramipeksol w dawce 0,5 mg, Grupa badana II: pergolid w dawce 0,5 mg, Grupa kontrolna: placebo <u>Schemat leczenia:</u></p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 1 dzień</p>	<p>Żaden pacjent nie został utracony z badania.</p>	<p>-nasilenie drżenia oceniane jako średnie drżenie oraz minimalne drżenie w miejscach na ramieniu najbardziej narażonych na wystąpienie drżenia [główne punkty końcowe badania] -nasilenie drżenia oceniane za pomocą skali UPDRS III, - stopień ciężkości drżenia oceniony</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci ze zdiagnozowaną idiopatyczną chorobą Parkinsona, -pacjenci, u których ciężkość drżenia spoczynkowego kończyn górnych oceniono na 2 punkty w oparciu o 10-punktową skalę nasilenia drżenia, -pacjenci nigdy wcześniej nie przyjmujący</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: średnia	Pramipeksol, pergoli lub placebo podano losowym pacjentom w pojedynczej dawce. Pacjenci przed rozpoczęciem badania otrzymali także domperidon.			za pomocą 10-punktowej skali oceny drżenia, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]	leków z grupy agonistów dopaminy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.
--	--	--	--	--	--	---

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej

Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Thomas i wsp. 2006 [1].

Cecha		Thomas i wsp. 2006 [1]	
		Grupa badana N=25	Grupa kontrolna N=27
Wiek – średnia ± SD		57,1 ± 2,0	55,3 ± 2,0
Płeć (n, %)	Mężczyźni	14 (56,0%)*	15 (55,6%)*
	Kobiety	11 (44,0%)*	12 (44,4%)*
Stan zaawansowania choroby Parkinsona oceniony za pomocą skali Hoehna-Yahra – średnia ± SD		1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,6
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD		15,8 ± 4,7	16,7 ± 4,6
Czynności ruchowe oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SD	Pacjenci, u których nie wystąpiła zmiana w czynnościach ruchowych podczas 24 tygodni badania [#]	14,9 ± 4,8	15,3 ± 4,1
	Ocena pacjentów w okresie „off” ^{###}	17,8 ± 4,0	19,1 ± 4,5
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. [#]Grupa badana: N=17, Grupa kontrolna: N=17. ^{##}Grupa badana: N=8, Grupa kontrolna: N=10. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanych badania klinicznego Hubble i wsp. 1995 [2].

Cecha		Hubble i wsp. 1995 [2]		
		Grupa badana N=28	Grupa kontrolna N=27	Populacja ogółem N=55
Wiek – średnia ± SD, [zakres]		63,5 ± 12,3 [37–86]	63,0 ± 8,8 [49–76]	63,3 ± 10,6 [37–86]
Wiek – n (%)	32–51 lat	4 (14,3)	3 (11,1%)	7 (12,7%)
	52–70 lat	16 (57,1)	17 (63,0%)	33 (60,0%)
	>70 lat	8 (28,6)	7 (25,9%)	15 (27,3%)
Płeć – n (%)	Mężczyźni	20 (71,4%)	15 (55,6%)	35 (63,6%)
	Kobiety	8 (28,6%)	12 (44,4%)	20 (36,4%)
Czas trwania choroby – średnia ± SD, [zakres]		2,1 ± 2,5 [0–12]	2,4 ± 2,4 [0–11]	2,3 ± 2,5 [0–12]
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 60. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Parkinson Study Group 1997 [3].

Cecha	Parkinson Study Group 1997 [3]				
	Grupa badana I N=54	Grupa badana II N=50	Grupa badana III N=54	Grupa badana IV N=55	Grupa kontrolna N=51
Wiek (lata) – średnia ± SD	60,3 ± 10,5	62,2 ± 11,1	62,8 ± 10,5	62,8 ± 11,4	60,4 ± 12,0
Płeć męska – n (%)	35* (64,8%)	31* (62,0%)	34* (63,0%)	38* (69,1%)	32* (62,7%)
Rasa biała – n (%)	52* (96,3%)	49* (98,0%)	52* (96,3%)	54* (98,2%)	49* (96,1%)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów (lata) – średnia ± SD	1,8 ± 1,5	2,0 ± 1,6	1,9 ± 1,5	2,2 ± 1,8	1,7 ± 1,5
Pacjenci stosujący wcześniej lewodopę – n (%)	13* (24,1%)	11* (22,0%)	11* (20,4%)	17* (30,9%)	14* (27,5%)
Pacjenci będący w trakcie stosowania selegiliny – n	30* (55,6%)	34* (68,0%)	36* (66,7%)	32* (58,2%)	30* (58,8%)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



(%)					
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia \pm SD	29,0 \pm 13,7	28,3 \pm 11,9	27,3 \pm 12,9	32,9 \pm 18,6	28,7 \pm 12,3
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – średnia \pm SD	1,8 \pm 0,6	1,9 \pm 0,5	1,8 \pm 0,5	1,9 \pm 0,6	1,8 \pm 0,5
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				

Grupa badana I: pramipeksol w dawce 1,5 mg/dzień. Grupa badana II: pramipeksol w dawce 3,0 mg/dzień. Grupa III: pramipeksol w dawce 4,5 mg/dzień. Grupa badana IV: pramipeksol w dawce 6,0 mg/dzień. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Shannon i wsp. 1997 [4].

Cecha	Shannon i wsp. 1997 [4]		
	Populacja ogółem N=335	Grupa badana N=163	Grupa kontrolna N=170
Wiek (lata) – średnia	62,7	bd	bd
Czas trwania choroby (lata) – średnia	1,8	bd	bd
Płeć – n (%)	Mężczyźni	203 (60,6%)*	bd
	Kobiety	132 (39,4%)*	bd
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniona za pomocą skali UPDRS – średnia	bd	8,2	8,3
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS – średnia	bd	18,8	18,8
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. bd – brak danych.

Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Hauser i wsp. 2010 [5].

Cecha	Hauser i wsp. 2010 [5]		
	Grupa badana I N=106	Grupa badana II N=103	Grupa kontrolna N=50
Wiek (lata) – średnia \pm SD	61,6 \pm 9,4	62,0 \pm 8,3	63,2 \pm 8,7
Płeć męska – n (%)	62* (58,5%)	59* (57,3%)	23* (46,0%)
Rasa biała – n (%)	67* (63,2%)	62* (60,2%)	32* (64,0%)
Rasa azjatycka – n (%)	39* (36,8%)	41* (39,8%)	18* (36,0%)
Znany czas trwania choroby – średnia \pm SD	1,1 \pm 1,3	0,9 \pm 1,2	0,8 \pm 1,1
Znany czas trwania choroby - n (%)	< 2 lata	76* (71,7%)	83* (80,6%)
	2–5 lat	27* (25,5%)	17* (16,5%)
	\geq 5 lat	3* (2,8%)	3* (2,9%)
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra - n (%)	1–1,5	31* (29,2%)	27* (26,2%)
	2–3	75* (70,8%)	86* (83,8%)
Pacjenci u których nie stosowano wcześniej żadnego leczenia przeciw chorobie Parkinsona – n (%)	59* (55,7%)	59* (57,3%)	24* (48,0%)
Ocena nasilenia choroby za pomocą skali UPDRS – średnia \pm SD	UPDRS I	1,2 \pm 1,3	0,9 \pm 1,2
	UPDRS II	7,9 \pm 4,3	7,8 \pm 3,7
	UPDRS III	22,6 \pm 10,1	20,4 \pm 9,0
	UPDRS II + III	30,4 \pm 13,4	28,2 \pm 11,9
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana I: pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu, Grupa badana II: pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu, Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Poewe i wsp. 2011 [6].

Cecha	Poewe i wsp. 2011 [6]		
	Grupa badana I N=223	Grupa badana II N=213	Grupa kontrolna N=103
Wiek – średnia ± SD	61,3 ± 9,8	61,7 ± 9,6	62,0 ± 9,6
Płeć męska – n (%)	122* (57,0%)	121* (56,8%)	51* (49,5%)
Rasa biała – n (%)	142* (64,1%)	133* (62,4%)	66* (64,1%)
Rasa azjatycka – n (%)	80* (35,9%)	80* (37,6%)	37* (35,9%)
Czas trwania choroby – średnia ± SD	1,0 ± 1,2	1,1 ± 1,4	0,9 ± 1,0
Znany czas trwania choroby – n (%)	< 2 lata	185* (83,4%)	170* (79,8%)
	2–5 lat	36* (16,1%)	41* (19,2%)
	≥ 5 lat	1* (0,4%)	2* (0,9%)
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1–1,5	75* (33,6%)	63* (29,6%)
	2–3	147* (66,4%)	150* (70,4%)
Brak wcześniejszego leczenia przeciw chorobie Parkinsona – n (%)	91* (40,8%)	77* (36,2%)	39 (38,3%)
Ocena nasilenia choroby za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	UPDRS I	1,2 ± 1,3	1,1 ± 1,2
	UPDRS II	7,9 ± 4,3	7,8 ± 3,7
	UPDRS III	21,9 ± 9,9	21,1 ± 9,3
	UPDRS II + III	29,7 ± 13,0	28,9 ± 11,8
KOMENTARZ Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana I: pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu, Grupa badana II: pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu, Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Kieburtz i wsp. 2011 [7].

Cecha	Kieburtz i wsp. 2011 [7]			
	Grupa badana I N=81	Grupa badana II N=73	Grupa badana III N=80	Grupa kontrolna N=77
Wiek – średnia ± SD	62,1 ± 10,2	63,6 ± 9,9	64,1 ± 9,8	61,2 ± 11,0
Płeć męska – n (%)	51* (63,0%)	41* (56,2%)	57* (71,3%)	58* (75,3%)
Rasa biała – n (%)	74* (91,3%)	67* (91,8%)	75* (93,8%)	70* (90,8%)
Czas trwania okresu edukacji (lata) – średnia ± SD	14,8 ± 3,6	15,0 ± 3,4	15,9 ± 2,6	15,2 ± 3,9
Czas od wystąpienia pierwszych objawów (lata) – średnia ± SD	2,6 ± 2,0	2,7 ± 2,0	2,5 ± 1,8	2,8 ± 2,3
Czas od zdiagnozowania (lata) – średnia ± SD	1,1 ± 1,3	1,2 ± 1,4	1,1 ± 1,3	1,1 ± 1,5
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	Całkowita punktacja	27,2 ± 11,8	27,8 ± 9,2	27,7 ± 10,7
	UPDRS I	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1,3	0,9 ± 1,2
	UPDRS II	7,0 ± 3,8	7,1 ± 3,2	7,0 ± 3,5
	UPDRS III	19,0 ± 9,1	19,5 ± 7,5	19,7 ± 8,6
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0	23* (28,4%)	21* (28,8%)	21* (26,3%)
	1,5	6* (7,4%)	6* (8,2%)	8* (10,0%)
	2,0	45* (55,6%)	38* (52,1%)	42* (52,5%)
	2,5	7* (8,6%)	8* (11,0%)	9* (11,3%)
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali S/E (ang. <i>Schwab and England</i>) – średnia ± SD	90,4 ± 6,8	90,1 ± 6,5	90,9 ± 6,2	89,8 ± 6,8
Zaburzenia snu oceniane za pomocą skali sennoci Epworth – średnia ± SD	5,8 ± 3,7	6,3 ± 4,4	5,8 ± 3,7	5,3 ± 3,5

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



Zaburzenia snu oceniane za pomocą skali senności Epworth $\geq 10\%$ – n (%)	12* (14,8%)	13* (17,8%)	12* (15,0%)	9* (11,7%)
Zmęczenie oceniane za pomocą skali oceny zmęczenia (ang. <i>Parkinson Fatigue Scale</i>) – średnia \pm SD	34,3 \pm 14,7	34,0 \pm 14,8	33,1 \pm 15,2	32,6 \pm 14,3
Zaburzenia snu oceniane za pomocą skali oceny senności w chorobie Parkinsona (ang. <i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i>) – średnia \pm SD	115,7 \pm 19,8	108,8 \pm 22,6	115,7 \pm 17,9	112,5 \pm 26,5
Funkcje poznawcze oceniane za pomocą Montrealskiego Testu do Oceny Funkcji Poznawczych (ang. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>) – średnia \pm SD	26,9 \pm 2,9	26,7 \pm 5,9	26,7 \pm 2,7	26,5 \pm 2,9
Nasilenie depresji oceniane za pomocą skali oceny depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>) – średnia \pm SD	7,0 \pm 5,1	7,4 \pm 5,9	6,7 \pm 5,4	6,1 \pm 6,0
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza choroby Parkinsona (PDQ-39) – średnia \pm SD	12,2 \pm 8,9	14,4 \pm 9,1	12,0 \pm 8,3	12,8 \pm 11,5
Apatia oceniana za pomocą skali apatii (ang. <i>Apathy Scale</i>) – średnia \pm SD	9,6 \pm 5,4	9,0 \pm 6,1	9,7 \pm 6,8	9,0 \pm 5,9
Anhedonia oceniana za pomocą skali SHAPS (ang. <i>Snalth-Hamilton Pleasure Scale</i>)	22,5 \pm 5,9	22,3 \pm 5,4	22,4 \pm 6,0	23,0 \pm 6,0
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana I: pramipeksol 0,50 mg podawany dwa razy dziennie. Grupa badana II: pramipeksol 0,75 mg podawany dwa razy dziennie. Grupa badana III: pramipeksol 0,50 mg podawany trzy razy dziennie. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Pogarell i wsp. 2002 [8].

Cecha		Pogarell i wsp. 2002 [8]		
		Grupa badana N=44	Grupa kontrolna N=39	Populacja ogółem N=83
Wiek – średnia \pm SD [zakres]		62,0 \pm 10,1 [35–80]	65,4 \pm 7,1 [47–80]	63,6 \pm 8,9 [35–80]
Płeć – n (%)	Mężczyźni	30 (68%)	30 (77%)	60 (72%)
	Kobiety	14 (32%)	9 (23%)	23 (28%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia \pm SD [zakres]		6,5 \pm 4,0 [0,9–17,0]	6,0 \pm 3,5 [2,0–16,0]	6,3 \pm 3,8 [0,9–17,0]
Czas trwania leczenia (lata) – średnia \pm SD [zakres]		3,9 \pm 3,1	3,6 \pm 3,5	3,8 \pm 3,3
Dawka lewodopy (mg) – mediana [zakres]		300 [50–70]	300 [100–1700]	300 [50–1700]
Pacjenci nie leczeni lewodopą – n (%)		5 (11%)	5 (13%)	10 (12%)
Pacjenci leczeni lewodopą w dawce \leq 300 mg – n (%)		25 (57%)	18 (46%)	43 (52%)
Pacjenci leczeni lewodopą w dawce $>$ 300 mg – n (%)		14 (32%)	16 (41%)	30 (36%)
Pacjenci bez okresów „off” – n (%)		22 (50%)	16 (41%)	38 (46%)
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra w okresach „on” – n (%)	1,0	6 (14%)	4 (10%)	10 (12%)
	1,5	4 (9%)	5 (13%)	9 (11%)
	2,0	22 (50%)	20 (51%)	42 (51%)
	2,5	10 (23%)	7 (18%)	17 (20%)
	3,0	2 (4%)	3 (8%)	5 (6%)
	4,0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra w okresach „off” – n (%)	1,0	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)
	1,5	0 (0%)	2 (5%)	2 (2%)
	2,0	3 (7%)	6 (15%)	9 (11%)
	2,5	12 (27%)	10 (26%)	22 (27%)
	3,0	7 (16%)	4 (10%)	11 (13%)
	4,0	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)
Drżenie oceniane za pomocą punktów skali UPDRS dotyczących drżenia – średnia ± SD		11,9 ± 5	10,9 ± 3,5	11,4 ± 4,3
Drżenie oceniane za pomocą pojedynczych punktów skali UPDRS dotyczących drżenia – średnia ± SD	Punkt 16 (objawowe odczucie drżenia w każdej części ciała)	2,2 ± 0,8	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,7
	Punkt 20 (drżenie podczas spoczynku głowy, kończyn dolnych i górnych)	6,3 ± 3,4	5,8 ± 2,2	6,1 ± 2,9
	Punkt 21 (działanie lub postawa drżenia rąk)	3,3 ± 1,6	3,0 ± 1,8	3,2 ± 1,7
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	UPDRS II+III	47,2 ± 21,1	43,6 ± 14,4	45,5 ± 18,2
	UPDRS II („on”/”off”)	13,0 ± 6,4	11,5 ± 4,6	12,3 ± 5,7
	UPDRS III („off”)	34,2 ± 15,3	32,1 ± 11,0	33,3 ± 13,4
Ocena drżenia w dzienniczku przez pacjenta – średnia ± SD	Wpływ drżenia na życie codzienne [§]	20,2 ± 14,9	17,3 ± 10,8	18,8 ± 13,1
	Nasilenie drżenia ^{§&}	6,1 ± 2,9	5,7 ± 2,3	5,9 ± 2,6
Występowania drżenia oceniane za pomocą badania elektromiograficznego (%) – średnia ± SD		41,8 ± 21,5	49,5 ± 21,6	45,5 ± 21,8
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [§]Oceniane za pomocą kwestionariusza zawierającego 21 pytań dotyczących wpływu drżenia na wykonywanie codziennych czynności, odpowiedzi oceniano za pomocą 4-punktowej skali, gdzie 0–brak trudności, 1–niewielkie trudności, 3–znaczný wysiłek, 4–nie do wykonania. ^{§&}Nasilenie drżenia oceniano w zakresie 3 podpunktów (drżenia spoczynkowego, drżenia postawy, upośledzenie przez drżenie) za pomocą skali 5-punktowej gdzie 0–brak drżenia, 1–łagodne drżenie, 2–umiarkowane drżenie, ale występujące tylko czasem, 3–umiarkowane drżenia, ale utrzymujące się w czasie, 4–ciężkie drżenie.

Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Wong i wsp. 2003 [9].

Cecha	Wong i wsp. 2003 [9]	
	Grupa badana N=73	Grupa kontrolna N=77
Wiek (lata) – średnia ± SE	58,84 ± 1,28	60,94 ± 1,11
Płeć męska – n (%)	48 (65,8%)	56 (72,7%)
Czas (lata) od wystąpienia pierwszych objawów choroby – średnia ± SE	4,49 ± 0,40*	4,33 ± 0,36
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II – średnia ± SE	10,74 ± 0,57	10,78 ± 0,56**
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SE	26,69 ± 1,33*	26,58 ± 1,47
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – średnia ± SE	2,23 ± 0,07	2,23 ± 0,06
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. *Grupa badana: N=72. **Grupa kontrolna: N=76.

Tabela 67. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Navan i wsp. 2003 [10].

Cecha		Navan i wsp. 2003 [10]		
		Grupa badana I N=10	Grupa badana II N=10	Grupa kontrolna N=10
Wiek (lata) – średnia [zakres]		66 [55–80]	71 [54–80]	70 [62–78]
Płeć – n (%)	Mężczyźni	7 (70,0%)*	6 (60,0%)*	6 (60,0%)*
	Kobiety	3 (30,0%)*	4 (40%)*	4 (40%)*
Czas trwania choroby (lata) – średnia [zakres]		4 [0,5–10]	5 [0,6–8]	3 [0,8–7,0]
Stan zaawansowania choroby Parkinsona oceniony za pomocą skali Hoehna-Yahra – średnia [zakres]		1 [1–2]	1 [1–2]	2 [1–3]
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali S/E (ang. <i>Schwab and England</i>) - % [zakres]		88 [70–95]	89 [75–100]	91 [80–100]
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia [zakres]		35 [22–50]	30 [21–38]	32 [18–43]
Drżenie w stanie spoczynku (0–10) – średnia [zakres]		4,3 [2–6]	4,2 [2–5]	4,45 [3–6]
Pacjenci stosujące inne leki przeciw chorobie Parkinsona – n (%)		10 (10%)*	8 (80%)*	6 (60%)*
Pacjenci stosujący lewodopę – n (%)		6 (60%)*	6 (60%)*	4 (40%)*
Dawka lewodopy (mg) – średnia [zakres]		400 [200–600]	383 [300–700]	550 [300–800]
Pacjenci stosujący selegelinę – n (%)		3 (30%)*	4 (40%)*	1 (10%)*
Dawka selegeliny (mg) – średnia [zakres]		10	8,75 [5–10]	10
Pacjenci stosujący propanolol – n (%)		3 (30%)*	3 (30%)*	0 (0%)*
Dawka propanololu (mg) – średnia [zakres]		94 [40–160]	107 [80–160]	0
Pacjenci stosujący benzheksol – n (%)		2 (20%)*	1 (10%)*	0 (0%)*
Dawka benzheksolu (mg) – średnia [zakres]		6 [4–8]	6	0
Pacjenci stosujący orfenadrynę – n (%)		1 (10%)*	0 (0%)*	1 (10%)*
Dawka orfenadryny (mg) – średnia [zakres]		100	0	300
Pacjenci stosujący amantadynę – n (%)		4 (40%)*	0 (0%)*	1 (10%)*
Dawka amantadyny (mg) – średnia [zakres]		225 [200–300]	0	200
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana I: pramipeksol. Grupa badana II: pergolid. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Barone i wsp. 2010 [11].

Cecha		Barone i wsp. 2010 [11]	
		Grupa badana N=144	Grupa kontrolna N=152
Wiek (lata) – średnia ± SD		67,4 ± 9,0	66,6 ± 9,9
Płeć męska – n (%)		62 (43%)	78 (51%)
Czas (lata) trwania choroby – średnia ± SD		4,0 ± 4,5	4,3 ± 3,9
Stan zaawansowania choroby Parkinsona oceniony za pomocą skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0	13 (9%)	18 (12%)
	1,5	18 (13%)	18 (12%)
	2,0	50 (35%)	56 (37%)
	2,5	30 (21%)	35 (23%)
	3	33 (23%)	25 (16%)
Pacjenci stosujące inne leki przeciw chorobie Parkinsona – n (%)*		134 (93%)	133 (88%)
Pacjenci stosujący lewodopę i pochodne – n (%)**		109 (76%)	112 (74%)
Pacjenci stosujący amantadynę – n (%)*		36 (25%)	33 (22%)
Pacjenci stosujący inhibitory monoaminooksydazy typu b – n (%)*		19 (13%)	20 (13%)
Pacjenci stosujący leki antycholinergiczne – n (%)*		9 (6%)	14 (9%)
Pacjenci stosujący inne leki dopaminergiczne – n (%)**		7 (5%)	9 (6%)

Pacjenci stosujący leki antydepresyjne – n (%) *	36 (25%)	32 (21%)	
Nasilenie depresji oceniane za pomocą skali oceny depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory) – średnia ± SD	18,7 ± 8,0	19,5 ± 8,6	
Nasilenie depresji oceniane za pomocą Geriatrycznej Skali Oceny Depresji (GDS-15) – średnia ± SD	8,4 ± 2,3	9,2 ± 2,7	
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	UPDRS II	11,8 ± 5,3	11,6 ± 4,9
	UPDRS III	26,3 ± 11,2	24,9 ± 10,2
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza choroby Parkinsona (PDQ-39) – mediana [zakres]	30,9 [1,6–69,1]	31,8 [5,1–72,3]	
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. *Leki stosowane dodatkowo oprócz pramipeksolu lub placebo w trakcie trwania badania. [§]Lewodopa z/bez karbidopy, lewodopa + karbidopa + entakapon, lewodopa + benserazyd. [§]Entakapon lub budipiny.

Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Wermuth i wsp. 1999 [12].

Cecha	Wermuth i wsp. 1999 [12]			
	Grupa badana N=36	Grupa kontrolna N=33	Populacja ogólna N=69	
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]	63,2 ± 7,9 [48–77]	62,1 ± 9,9 [39–74]	62,1 ± 9,9 [39–77]	
Wiek – n (%)	30–51 lat	5 (13,9%)*	6 (18,2%)*	11 (15,9%)*
	52–70 lat	25 (69,4%)*	19 (57,6%)*	44 (63,8%)*
	>70 lat	6 (16,7%)*	8 (24,2%)*	14 (20,3%)*
Płeć – n (%)	Mężczyźni	20 (55,6%)*	20 (60,6%)*	40 (58,0%)*
	Kobiety	16 (44,4%)*	13 (39,4%)*	29 (42,0%)*
Rasa biała – n (%)	36 (100%)*	33 (100%)*	69 (100%)*	
Wzrost (cm) – średnia ± SD [zakres]	168,0 ± 8,8 [149–184]	171,9 ± 8,7 [159–191]	169,8 ± 8,9 [149–191]	
Waga (kg) – średnia ± SD [zakres]	69,7 ± 12,4 [48–100]	71,0 ± 16,1 [42–105]	70,3 ± 14,2 [42–105]	
Odchylenie od idealnej wagi (wskaźnik Broca) – średnia % ± SD [zakres]	2,53 ± 12,9 [(-25)–28]	-1,27 ± 19,9 [(-35)–69]	0,71 ± 16,6 [(-35)–69]	
Czas trwania choroby (lata) – średnia [zakres]	10,1 ± 5,0 [3–27]	9,9 ± 4,1 [4–19]	10,0 ± 4,6 [3–27]	
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – n (%)	II	15 (41,7%)*	10 (30,3%)*	25 (36,2%)*
	III	18 (50%)*	17 (51,5%)*	35 (50,7%)*
	IV	3 (8,3%)*	6 (18,2%)*	9 (13,0%)*
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD [zakres]	51,9 ± 19,5 [13,0–96,5]	56,7 ± 18,4 [31,5–95,4]	54,2 ± 19,0 [13,0–96,5]	
Leczenie lewodopą – n (%)	≤ 600 mg/dzień	14 (38,9%)*	11 (33,3%)*	25 (36,2%)*
	> 600 mg/dzień	22 (61,1%)*	21 (63,6%)*	44 (63,8%)*
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Guttman i wsp. 1997 [13].

Cecha	Guttman i wsp. 1997 [13]				
	Grupa badana I N=79	Grupa badana II N=84	Grupa kontrolna N=83	Populacja ogólna N=246	
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]	62,89 ± 10,03 [38–81]	61,51 ± 9,48 [38–80]	63,72 ± 10,35 [39–90]	62,70 ± 9,96 [38–90]	
Wiek – n (%)	30–50 lat	7 (8,9%)	11 (13,1%)	11 (13,3%)	29 (11,8%)
	50–70 lat	48 (60,8%)	57 (67,9%)	49 (59%)	154 (62,6%)
	>70 lat	24 (30,4%)	16 (19%)	23 (27,7%)	63 (25,6%)
Płeć – n (%)	Mężczyźni	48 (60,8%)	55 (65,5%)	53 (63,9%)	156 (63,4%)
	Kobiety	31 (39,2%)	29 (34,5%)	30 (36,1%)	90 (36,6%)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



Czas trwania choroby (lata) – mediana [zakres]		6 [0,67–36,00]	7,17 [1–23]	7,58 [0,83–23]	7 [0,67–36]
Nasilenie choroby w skali UPDRS – mediana	UPDRS II	11,00	10,25	12,00	-
	UPDRS III	25	23	24	-
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana I: pramipeksol. Grupa badana II: bromokryptyna. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Mizuno i wsp. 2003 [14].

Cecha		Mizuno i wsp. 2004 [14]			
		Grupa badana I N=102	Grupa badana II N=104	Grupa kontrolna N=107	Populacja ogólna N=313
Wiek (lata) – średnia ± SD		65,46 ± 9,45	64,53 ± 7,47	63,96 ± 8,64	64,64 ± 8,55
Płeć – n (%)	Mężczyźni	60 (58,8%)	49 (47,1%)	56 (52,3%)	165 (52,7%)
	Kobiety	42 (41,2%)	55 (52,9%)	51 (47,7%)	148 (47,3%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		4,79 ± 4,07	5,03 ± 3,96	5,73 ± 7,05	5,19 ± 5,25
Stan zaawansowania choroby w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra – średnia ± SD		2,66 ± 0,77	2,59 ± 0,74	2,64 ± 0,82	2,63 ± 0,75
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II – średnia ± SD; mediana [zakres]		10,44 ± 6,54; 9,00 [1–45]	10,29 ± 5,28; 10,00 [1–25]	10,36 ± 7,09; 9,00 [0–44]	10,36 ± 6,34; 9,00 [0–45]
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SD; mediana [zakres]		27,11 ± 12,53; 26,50 [2–63]	27,20 ± 11,78; 26,00 [5–72]	27,36 ± 13,53; 26,00 [4–72]	27,22 ± 12,60; 26,00 [2–72]
Dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD		404,90 ± 275,17	377,88 ± 237,79	422,43 ± 330,33	401,92 ± 283,88
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana I: pramipeksol. Grupa badana II: bromokryptyna. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Pinter i wsp. 1999 [15].

Cecha		Pinter i wsp. 1999 [15]		
		Grupa badana N=34 [#]	Grupa kontrolna N=44	Populacja ogólna N=78 [#]
Wiek (lata) – średnia ± SD		59,3 ± 8,3	60,7 ± 8,7	60,1 ± 8,5
Płeć – n (%)	Mężczyźni	20 (58,5%)	31 (70,5%)	51 (65,4%)
	Kobiety	14 (41,2%)	13 (29,5%)	27 (34,6%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		7,8 ± 4,3	8,5 ± 5,2	8,2 ± 4,8
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – n (%)	II	7 (20,6%)	13 (29,5%)	20 (25,6%)
	III	22 (64,7%)	20 (45,5%)	42 (35,9%)
	IV	5 (14,7%)	11 (25,0%)	16 (20,5%)
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD		53,6 ± 14,0	50,2 (20,0%)	51,7 ± 17,6
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS I – średnia ± SD		1,5 ± 1,8	1,1 ± 1,5	1,2 ± 1,6
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II – średnia ± SD		13,0 ± 4,9	12,7 ± 7,3	12,8 ± 6,3
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SD		33,5 ± 9,1	30,5 ± 12,2	31,8 ± 11,0
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS IV – średnia ± SD		5,7 ± 4,0	5,9 ± 3,5	5,8 ± 3,7
Równoczesne leczenie lewodopą	≤ 600 mg/dzień	5 (14,7%)	7 (15,9%)	12 (15,4%)

- n (%)	> 600 mg/dzień	4 (11,8%)	8 (18,2%)	12 (15,4%)
Równoczesne leczenie lewodopą lub innymi lekami przeciw chorobie Parkinsona – n (%)	≤ 600 mg/dzień	15 (44,2%)	16 (36,4%)	31 (39,7%)
	> 600 mg/dzień	10 (29,4%)	13 (29,6%)	23 (29,5%)
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. *Jeden pacjent został przydzielony do obydwóch grup.

Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Liberman i wsp. 1997 [16].

Cecha	Liberman i wsp. 1997 [16]		
	Grupa badana N=181	Grupa kontrolna N=179	Populacja ogólna N=360
Wiek (lata) – średnia	63,4	63,3	63,3
Płeć – n (%)	Mężczyźni	119 (66%)	116 (65%)
	Kobiety	62 (34%)	63 (35%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia	9,4	9,0	9,2
Stosowanie 1-deprenylu – n (%)	101 (56%)	94 (52%)	195 (54%)
Stosowanie leków antycholinergicznym – n (%)	26 (14%)	21 (12%)	47 (13%)
Pacjenci palący obecnie lub w przeszłości papierosy – n (%)	78 (43%)	84 (47%)	162 (45%)
Pacjenci pijący alkohol – n (%)	105 (58%)	96 (54%)	201 (56%)
Pacjenci stosujący leki przeciwdepresyjne – n (%)	51* (28%)	34* (19%)	-
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali UPDRS II – średnia	Okres „on”	7,3	7,7
	Okres „off”	17,4	17,4
Sprawność czynności ruchowych oceniane za pomocą skali UPDRS w okresach „on” – średnia	22,8	23,3	23,0
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra – średnia	Okres „on”	2,3	2,3
	Okres „off”	3,0	2,9
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem liczby pacjentów stosujących równocześnie leki antydepresyjne.	

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Möller i wsp. 2005 [17].

Cecha	Möller i wsp. 2005 [17]		
	Grupa badana N=174	Grupa kontrolna N=180	Populacja ogólna N=354
Wiek (lata) – średnia	63,4	64,7	64,0
Płeć – n (%)	Mężczyźni	108 (62,1%)	122 (67,8%)
	Kobiety	66 (37,9%)	58 (32,2%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia	7,6	7,9	7,8
Pacjenci palący obecnie lub w przeszłości papierosy – n (%)	58 (33,3%)	59 (32,8%)	117 (33,0%)
Pacjenci pijący alkohol – n (%)	84 (48,3%)	95 (52,8%)	179 (50,6%)
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia	637,7	648,8	643,3
Stosowanie 1-deprenylu – n (%)	82 (47,1%)	84 (46,7%)	166 (46,9%)

Stosowanie leków antycholinergicznyc – n (%)	55 (31,6%)	47 (26,1%)	102 (28,8%)
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS podczas okresów „on” – średnia	46,7	50,7	48,7
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali UPDRS II – średnia (dla okresów „on” i „off”)	12,3	13,6	13,0
Sprawność czynności ruchowych oceniane za pomocą skali UPDRS III w okresach „on” – średnia	27,5	29,8	28,7
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehna-Yahra w okresach „on” – n (%)	1,0	1 (0,6%)	1 (0,6%)
	1,5	2 (1,1%)	1 (0,6%)
	2,0	90 (51,7%)	78 (43,3%)
	2,5	58 (33,3%)	56 (31,1%)
	3,0	21 (12,1%)	37 (20,6%)
	4,0	2 (1,1%)	7 (3,9%)
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem nasilenia choroby ocenianego za pomocą skali UPDRS, sprawności wykonywania czynności dnia codziennego ocenianego za pomocą skali UPDRS II, sprawności czynności ruchowych oceniane za pomocą skali UPDRS III oraz stanu zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali Hoehna-Yahra.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Poewe i wsp. 2007 [18].

Cecha	Poewe i wsp. 2007 [18]	
	Grupa badana N=200	Grupa kontrolna N=100
Wiek (lata) – średnia \pm SD	63,2 \pm 9,7	65,0 \pm 10,0
Płeć męska – n (%)	112 (56%)	71 (71%)
Wskaźnik masy ciała (BMI) kg/m ² – średnia \pm SD	25,5 \pm 3,8	25,7 \pm 3,7
Otepienie ocenione za pomocą testu MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – średnia \pm SD	28,7 \pm 1,4	28,4 \pm 1,4
Czas od momentu zdiagnozowania choroby (lata) – średnia \pm SD	8,4 \pm 4,7	8,5 \pm 5,0
Dzienna dawka lewodopy (mg)# – średnia \pm SD	813 \pm 459	814 \pm 398
Pacjenci stosujący równocześnie podczas 28 dni trwania badania inne leki przeciwko chorobie Parkinsona# – n (%)	Leki antycholinergiczne	13 (6%)
	Lewodopa i jej pochodne	194 (96%)
	Lewodopa o powolnym uwalnianiu i jej pochodne	54 (27%)
	Entakapon	47 (23%)
	Amantadyna	37 (18%)
	Selegilina	28 (14%)
Stopień ciężkości choroby oceniany za pomocą skali CGI-S – średnia \pm SD	4,0 \pm 0,9	4,2 \pm 0,7
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS II – średnia \pm SD	12,1 \pm 6,0	12,8 \pm 6,2
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia \pm SD	26,4 \pm 11,6	26,8 \pm 11,4
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS IV – średnia \pm SD	5,6 \pm 2,9	5,6 \pm 2,8
Dzienny czas trwania okresów „off” (h) – średnia \pm SD	6,0 \pm 2,5	6,6 \pm 2,8
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych z wyjątkiem mniejszego odsetka mężczyzn w grupie przyjmującej pramipeksol niż w grupie stosującej placebo.	

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. #Dotyczy populacji bezpieczeństwa.

Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Parkinson Study Group 2007 [19].

Cecha	Parkinson Study Group 2007 [19]	
	Grupa badana N=109	Grupa kontrolna N=35
Wiek (lata) – średnia ± SD	64,8 ± 10,6	65,4 ± 10,3
Płeć żeńska – n (%)	41 (37,6%)	10 (28,6%)
Czas od momentu zdiagnozowania choroby (miesiące) – średnia ± SD	72,6 ± 60,8	69,8 ± 52,7
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS (UPDRS II + UPDRS III) – średnia ± SD	46,3 ± 19,3	47,4 ± 16,4
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana na pomocą skali UPDRS II – średnia ± SD	14,7 ± 6,9	15,5 ± 6,4
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SD	31,6 ± 14,3	31,9 ± 11,5
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – średnia ± SD	2,5 ± 0,54	2,4 ± 0,47
Otępienie ocenione za pomocą testu MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – średnia ± SD	27,6 ± 2,2	27,2 ± 2,5
Jakość życia oceniona za pomocą skali PDQUALIF (ang. <i>Parkinson's Disease Quality of Life Scale</i>) – średnia ± SD	42,4 ± 18,0	43,6 ± 11,7
Dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD	278,9 ± 211,6	272,9 ± 204,1
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 77. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Schapira i wsp., 2011 [20].

Cecha		Grupa badana I N=164	Grupa badana II N=175	Grupa kontrolna N=178
		Wiek (lata) – średnia ± SD	61,6 ± 9,7	62,0 ± 10,3
Płeć męska – n (%)	92* (56,1%)	98* (56,0%)	94* (52,8%)	
Rasa biała – n (%)	81* (49,4%)	87* (49,7%)	92* (51,7%)	
Rasa azjatycka – n (%)	83* (50,6%)	88* (50,3%)	86* (48,3%)	
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD	6,1 ± 4,0	6,6 ± 4,4	5,9 ± 3,8	
Zaawansowanie choroby w skali Hoehna-Yahra w fazie „on” – n (%)	2–3	161* (98,2%)	169* (96,6%)	173* (97,2%)
	4–5	3* (1,8%)	6* (3,4%)	5* (2,8%)
Zaawansowanie choroby w skali Hoehna-Yahra w fazie „off” – n (%)#	2–3	145* (88,4%)	139* (79,4%)	153* (86%)
	4–5	19* (11,6%)	35* (20,0%)	25* (14,0%)
Pacjenci stosujący równocześnie lewodopę – n (%)	164* (100%)	175* (100%)	178* (100%)	
Pacjenci stosujący równocześnie amantadynę – n (%)	39* (23,8%)	47* (26,9%)	51* (28,7%)	
Pacjenci stosujący równocześnie inhibitory monoaminooksydazy typu B – n (%)	24* (14,6%)	27* (15,4%)	32* (18%)	
Pacjenci stosujący równocześnie leki antycholinergiczne – n (%)	23* (14,0%)	25* (14,3%)	30* (16,9%)	
Pacjenci stosujący równocześnie entakapon – n (%)	11* (6,7%)	17* (9,7%)	13* (7,3%)	
Nasilenie	UPDRS I	2,1 ± 1,8	1,9 ± 1,7	1,9 ± 1,9

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	UPDRS II* (średnia w fazie „on” i „off”)	12,7 ± 6,5	12,3 ± 5,7	11,9 ± 6,1
	UPDRS III (w fazie „on”)	29,0 ± 12,9	28,3 ± 13,3	27,7 ± 13,6
	UPDRS II + UPDRS III	41,7 ± 17,9	40,7 ± 17,6	39,6 ± 18,2
	UPDRS IV	5,1 ± 2,5	5,1 ± 2,7	5,1 ± 2,5
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem czasu trwania choroby i stanu zaawansowania choroby Parkinsona ocenionego za pomocą skali Hoehna-Yahra w okresach „off”.		

Grupa badana I: pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu. Grupa badana II: pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu. Grupa kontrolna: placebo. *Brak oceny w przypadku jednego pacjenta przydzielonego do grupy stosującej pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Adler i wsp. 1997 [22].

Cecha		Adler i wsp. 1997 [22]	
		Grupa badana N=58	Grupa kontrolna N=64
Wiek (lata) – średnia ± SD		64,9 ± 9,8	65,9 ± 10,3
Płeć – n (%)	Mężczyźni	34 (58,6%)	35 (54,7%)
	Kobiety	24 (41,4%)	29 (45,3%)
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia ± SD		18,8 ± 19,7	18,2 (17,8%)
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0–1,5	12 (24,1%)	19 (29,7%)
	2,0–2,5	35 (60,4%)	35 (54,7%)
	3,0	9 (15,5%)	10 (15,6%)
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SD		19,1 ± 8,2	17,6 ± 7,7
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 79. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Sethi i wsp. 1999 [23].

Cecha		Sethi i wsp. 1999 [23]	
		Grupa badana N=70	Grupa kontrolna N=77
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]		61,6 ± 11,1 [33,0–83,0]	62,1 ± 10,8 [1,0–95,0]
Płeć – n (%)	Mężczyźni	44 (62,9%)	48 (62,3%)
	Kobiety	26 (37,1%)	29 (37,7%)
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia ± SD [zakres]		23,5 ± 18,8 [2,0–78,0]	22,6 ± 19,6 [1,0–95,0]
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0	8 (11,4%)	6 (7,8%)
	1,5	12 (17,1%)	15 (19,5%)
	2,0	22 (31,3%)	31 (40,3%)
	2,5	22 (31,4%)	15 (19,5%)
	3,0	6 (8,6%)	10 (13,0%)
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Brooks i wsp. 1998 [24].

Cecha		Brooks i wsp. 1998 [24]	
		Grupa badana N=41	Grupa kontrolna N=22
Wiek (lata) – średnia [zakres]		59 [38–74]	57 [36–72]
Płeć – n (%)	Mężczyźni	18* (44%)	14* (64%)
	Kobiety	23* (56%)	8* (36%)
Wzrost (cm) – średnia [zakres]		167 [150–179]	169 [150–191]
Waga (kg) – średnia [zakres]		69 [38–102]	72 [46–98]
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia [zakres]		28 [4–109]	26 [5–77]
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	≤ 2,0	34 (82,9%)	14 (63,6%)
	> 2,0	7 (17,1%)	8 (36,4%)
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Giladi i wsp. 2007 [25].

Cecha		Giladi i wsp. 2007 [25]	
		Grupa badana N=228	Grupa kontrolna N=118
Wiek (lata) – średnia		61,6	60,4
Płeć męska – n (%)		137* (60%)	68* (58%)
Rasa kaukaska – n (%)		219* (96%)	114* (97%)
Czas od zdiagnozowania (lata) – średnia		1,3	1,2
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0	62* (27%)	30* (25%)
	2,0	121* (53%)	70* (59%)
	3,0	48* (21%)	18* (15%)
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana na pomocą skali UPDRS II – średnia		9,1	8,7
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia		23,2	22,6
Ostępienie ocenione za pomocą testu MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – średnia		28,7	28,9
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Singer i wsp. 2007 [26].

Cecha		Singer i wsp. 2007 [26]	
		Grupa badana N=202	Grupa kontrolna N=203
Wiek (lata) – średnia ± SE		65,4 ± 0,8	64,8 ± 0,7
Płeć – n (%)	Mężczyźni	128 (63,4%)*	123 (60,6%)*
	Kobiety	74 (36,6%)*	80 (39,4%)*
Rasa biała – n (%)		186 (92,1%)*	188 (92,6%)*
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SE		1,23 ± 0,10	1,38 ± 0,13
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra – średnia ± SE		1,84 ± 0,04	1,96 ± 0,004
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS (UPDRS II + UPDRS III) – średnia ± SE		27,6 ± 0,9	28,9 ± 0,9
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana na pomocą skali UPDRS II – średnia		8,1 ± 0,3	8,5 ± 0,3

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia	19,5 ± 0,6	20,4 ± 0,7
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 83. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Rascol i wsp. 1996 [27].

Cecha		Rascol i wsp. 1996 [27]	
		Grupa badana N=23	Grupa kontrolna N=23
Wiek (lata) – średnia ± SD		62 ± 7	63 ± 9
Płeć – n (%)	Mężczyźni	14 (60,9%)*	14 (60,9%)*
	Kobiety	9 (39,1%)*	9 (39,1%)*
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		8 ± 2	8 ± 3
Czas przypadający na okres „off” (%)		47%	43%
Dawka lewodopy (mg/dzień) – średnia ± SD		663 ± 302	715 ± 353
Czas leczenia lewodopą (lata) – średnia ± SD		7 ± 3	7 ± 3
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra w fazie „on” – n (%)	1,0	1 (4,3%)*	1 (4,3%)*
	1,5	3 (13,0%)*	1 (4,3%)*
	2,0	2 (8,7%)*	1 (4,3%)*
	2,5	1 (4,3%)*	2 (8,7%)*
	3,0	12 (52,2%)*	13 (56,5%)*
	4,0	4 (17,4%)*	5 (21,7%)*
Pacjenci stosujący leki antycholinergiczne – n (%)		4 (17,4%)*	2 (8,7%)*
Pacjenci stosujący selegiline – n (%)		5 (21,7%)*	7 (30,4%)*
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Liberman i wsp. 1998 [28].

Cecha		Liberman i wsp. 1998 [28]	
		Grupa badana N=95	Grupa kontrolna N=54
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra w okresach „off” – n (%)	2,0	39* (41,0%)	21* (39,0%)
	3,0	38* (40,0%)	23* (42,6%)
	4,0	18* (19,0%)	10* (18,5%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		8,6 ± 4,7	9,4 ± 6,3
Cza trwania leczenia lewodopą (lata) – średnia ± SD		7,3 ± 4,3	7,5 ± 5,6
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD		759 ± 422	843 ± 517
Czas przypadający na fazę „off” (%)		39,3 ± 23,3	43,4 ± 21,6
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 85. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Mizuno i wsp. 2007 [29].

Cecha		Mizuno i wsp. 2007 [29]	
		Grupa badana N=121	Grupa kontrolna N=120
Wiek (lata) – średnia ± SD		64,9 ± 9,53	64,7 ± 9,31
Płeć – n (%)	Mężczyźni	53 (43,8%)	54 (45,0%)
	Kobiety	68 (56,2%)	66 (55,0%)
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra w fazie „on” – n (%)	2,0	41 (33,9%)	39 (32,5%)
	3,0	74 (61,2%)	75 (62,5%)
	4,0	6 (5,0%)	6 (5,0%)
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia ± SD		66,4 ± 44,86	66,2 ± 49,25
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia ± SD		23,8 ± 11,04	24,9 ± 12,63
Zmiana czasu przypadającego na okres „off” (h)		-1,2	0,0
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Barone i wsp. 2007 [30].

Cecha		Barone i wsp. 2007 [30]	
		Grupa badana N=310	Grupa kontrolna N=314
Wiek (lata) – średnia		64,1	65,1
Płeć – n (%)	Mężczyźni	194 (63%)	193 (61%)
	Kobiety	116 (37%)	121 (39%)
Rasa biała – n (%)		291* (94%)	298* (95%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia		5,6	6,1
Stan zaawansowania choroby Parkinsona oceniony za pomocą zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra – średnia		2,6	2,5
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS (UPDRS II + UPDRS III) – średnia		45,0	46,0
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana na pomocą skali UPDRS II (w okresach „on”/ „off”) – średnia		13,9	14,7
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia		30,9	31,3
Dawka lewodopy (mg/dzień) – średnia		663,1	618,1
Czas przypadający na okres „off” (%)		44,75%	46,44%
Czas przypadający na okres „on” bez dyskinezy (%)		45,73%	44,68%
Czas przypadający na okres „off” z dyskinezą (%)		11,21%	10,08%
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: ropinirol. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 87. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Rascol i wsp. 2006 [31].

Cecha		Rascol i wsp. 2006 [31]	
		Grupa badana N=197	Grupa kontrolna N=204
Wiek (lata) – średnia ± SD		62,4 ± 9,5	62,3 ± 10,3
Płeć męska – n (%)		116 (58,9%)	128 (62,7%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		2,0 ± 1,8	2,0 ± 2,0
Stan zaawansowania choroby Parkinsona oceniony za pomocą skali Hoehna-Yahra – średnia ± SD		2,1 ± 0,5	2 ± 0,5
Stan zaawansowania choroby	1,0–1,5	47 (23,9%)	58 (28,4%)

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	2,0–2,5	133 (67,5%)	128 (62,7%)
	3	16 (8,1%)	18 (8,8%)
Nasilenie depresji oceniane za pomocą skali MDRS (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>) – średnia \pm SD		7,7 \pm 7,2	6,5 \pm 7,2
Czynności ruchowe ocenione w skali UPDRS III – średnia \pm SD		25,9 \pm 11,7	23,1 \pm 11,5
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III w zakresie ruchów osiowych – średnia \pm SD		2,7 \pm 1,6	2,3 \pm 1,6
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: pirybedyl. Grupa kontrolna: placebo.

Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Ziegler i wsp. 2003 [32]

Cecha	Ziegler i wsp. 2003 [32]	
	Grupa badana N=61	Grupa kontrolna N=54
Wiek (lata) – średnia \pm SD	63,4 \pm 7,3	64,8 \pm 7,6
Płeć – n (%)	Mężczyźni	57* (66%)
	Kobiety	21* (34%)
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia \pm SD	55 \pm 33	48 \pm 28
Pacjenci stosujący agonistów dopaminy przed rozpoczęciem badania – n (%)	18* (29,5%)	13* (24,2%)
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0–1,5	9 (15%)
	2,0	32 (52%)
	2,0–3,0	20 (33%)
Czynności ruchowe ocenione za pomocą skali UPDRS III – średnia \pm SD	28,0 \pm 9,8	29,1 \pm 10,3
Pacjenci z postacią akinetyczną choroby Parkinsona – n (%)	17 (28%)	11 (20%)
Pacjenci z drżenną postacią choroby Parkinsona – n (%)	3 (5%)	5 (9%)
Pacjenci z klasyczną postacią choroby Parkinsona – n (%)	41 (67%)	38 (71%)
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia \pm SD	423 \pm 154	398 \pm 159
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Grupa badana: pirybedyl. Grupa kontrolna: placebo. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 89. Charakterystyka populacji włączonej do nierandomizowanego badania klinicznego Pérez-Pérez i wsp. 2015 [41]

Cecha	Pérez-Pérez i wsp. 2015 [41]	
	Grupa badana N=250	Grupa kontrolna N=150
Wiek (lata) – średnia \pm SD	68,9 \pm 7	68,9 \pm 9
Płeć męska – n (%)	52,4%	58,3%
Czas trwania choroby (lata) – średnia \pm SD	7,1 \pm 4	8,0 \pm 5
Stan zaawansowania choroby Parkinsona oceniony za pomocą skali Hoehna-Yahra – średnia \pm SD	2,4 \pm 1	2,6 \pm 1
Stosowanie agonistów dopaminy w monoterapii (%)	14%	13,8%
Łączna dawka lewodopy [mg/dobę]	620 \pm 320	602 \pm 330

Grupa badana: pramipeksoll. Grupa kontrolna: ropinirol.

Tabela 90. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Schapira i wsp. 2013 [42].

Cecha		Schapira i wsp. 2013 [42]			
		I faza badania		II faza badania	
		Grupa badana I N=261	Grupa badana II N=274	Grupa badana I N=211	Grupa badana II N=200
Wiek (lata) – średnia ± SD; mediana [zakres]		62,1 ± 10,1; 64,0 [56,0–70,0]	62,9 ± 9,9; 64,0 [57,0–70,0]	62,0 ± 9,9; 64,0 [57,0–69,0]	62,2 ± 10,0; 63,0 [55,5–70,0]
Płeć – n (%)	Mężczyźni	177 (68%)	166 (61%)	146 (69%)	120 (60%)
	Kobiety	84 (32%)	108 (39%)	63 (31%)	80 (40%)
Rasa – n (%)	Biała	251 (96%)	261 (95%)	201 (95%)	189 (94%)
	Azatycka	9 (3%)	10 (4%)	9 (4%)	9 (4%)
	Czarna	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia ± SD; mediana [zakres]		4,4 ± 6,3; 1,8 [0,6–6,1]	4,5 ± 5,9; 1,7 [0,5–6,6]	4,5 ± 5,5; 1,9 [0,7–6,7]	4,8 ± 6,1; 2,0 [0,5–7,1]
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w skali Hoehna-Yahra – n (%)	1,0	93 (36%)	120 (43,8%)*	73 (35%)	88 (44%)
	1,5	59 (23%)	50 (18%)	54 (26%)	39 (20%)
	2,0	109 (41,8%)*	104 (38%)	84 (40%)	73 (36%)
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD; mediana [zakres]	Ocena dokonana przez niezależną osobę	24,2 ± 10,5 [#] ; 23,0 [16,0–31,0] [#]	25,0 ± 11,2; 24,0 [16,0–32,0]	24,2 ± 10,4; 23,0 [16,0–30,0]	24,1 ± 10,3; 23,0 [16,0–30,0]
	Ocena dokonana przez osobę przeprowadzającą badanie	23,7 ± 10,0 [§] ; 22,0 [17,0–29,0] [§]	24,1 ± 10,7 [§] ; 23,0 [16,0–32,0] [§]	23,3 ± 9,6 [^] ; 22,0 [17,0–29,0] [^]	23,3 ± 10,1; [16,0–30,0]
Jakość życia oceniona za pomocą skali PDQ-39 – mediana [zakres]		10,0 [4,7–17,0] [§]	9,4 [5,1–17,9] [§]	9,8 [4,5–15,5]	9,3 [4,8–16,5]
Jakość życia oceniona za pomocą skali EQ-5D – mediana [zakres]		0,78 [0,69–1,00]	0,78 [0,69–1,00] [§]	0,78 [0,69–1,00]	0,78 [0,69–1,00]
Jakość życia oceniona za pomocą wizualnej skali EQVAS – mediana [zakres]		80 [70–87]	80 [70–90]	80 [70–88]	80 [70–90]
Nasilenie depresji oceniane za pomocą skali oceny depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>) – średnia ± SD; mediana [zakres]		6,4 ± 5,5; 5,0 [2,0–9,0]	6,7 ± 5,7 [§] ; 5,0 [2,0–10,0]	6,1 ± 5,4; 5,0 [2,0–9,0]	6,3 ± 5,6; 5,0 [2,0–9,0]
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana I pramipeksol podawany od początku i przez cały okres trwania badania. Grupa badana II: pramipeksol podawany w II fazie badania po 9 miesiącach stosowania placebo podczas I fazy badania. *Obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [#]N=259; [§]N=260; [§]N=273; [^]N=199.

Tabela 91. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego Mizuno i wsp. 2012 [43].

Cecha		Mizuno i wsp. 2012 [43]		
		Grupa badana I N=56	Grupa badana II N=56	Populacja ogólna N=112
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]		68,8 ± 8,0 [47–84]	66,1 ± 7,5 [45–79]	67,5 ± 7,8 [45–84]
Wiek – n (%)	< 65 lat	12 (21,4%)	20 (35,7%)	32 (28,6%)
	≥ 65 lat	44 (78,6%)	36 (64,3%)	80 (71,4%)
Płeć – n (%)	Mężczyźni	21 (37,5%)	21 (37,5%)	42 (37,5%)
	Kobiety	35 (62,5%)	35 (62,5%)	70 (62,5%)
Wskaźnik BMI (kg/m ²) – średnia ± SD		23,8 ± 3,3	22,8 ± 3,2	23,3 ± 3,3
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		2,9 ± 2,7	3,1 ± 3,5	3,0 ± 3,1
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra – n (%)	2,0	36 (64,3%)	41 (73,2%)	77 (68,8%)
	3,0	17 (30,4%)	15 (26,8%)	32 (28,6%)
	4,0	3 (5,4%)	0 (0,0%)	3 (2,7%)
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	UPDRS II + UPDRS III	33,6 ± 12,5	31,5 ± 13,0	32,5 ± 12,7
	UPDRS I	0,8 ± 1,3	0,9 ± 1,2	0,9 ± 1,2
	UPDRS II	9,0 ± 5,0	8,7 ± 4,7	8,8 ± 4,8

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



	UPDRS III	24,6 ± 8,8	22,8 ± 9,7	23,7 ± 9,3
Pacjenci stosujący suboptymalną dawkę lewodopy (w ramach strategii terapeutycznej) – n (%)		43 (76,8%)	47 (83,9%)	90 (80,4%)
Pacjenci u których skrócono działanie leku (ang. <i>wearing off</i>) – n (%)		24 (42,9%)	24 (42,9%)	48 (42,9%)
Pacjenci u których wystąpiło nagłe zatrzymanie chodu (ang. <i>freezing</i>) – n (%)		22 (39,3%)	20 (35,7%)	42 (37,5%)
Pacjenci z fluktuacjami ruchowymi (ang. <i>on-off phenomena</i>) – n (%)		6 (10,7%)	6 (10,7%)	12 (10,7%)
Pacjenci stosujący suboptymalną dawkę lewodopy (z powodu wystąpienia działań niepożądanych) – n (%)		4 (7,1%)	4 (7,1%)	8 (7,1%)
Pacjenci u których wystąpiła dystonia – n (%)		2 (3,6%)	1 (1,8%)	3 (2,7%)
Pacjenci u których lek nie zadziałał (ang. <i>no-on</i>) lub zadziałał z opóźnieniem (ang. <i>delayed-on</i>) – n (%)		1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Czas trwania okresów off (%) – średnia ± SD		19,2 ± 26,8	18,4 ± 27,2	18,8 ± 26,9
Czas trwania okresów off (h) – średnia ± SD [zakres]		3,1 ± 4,5 [0,0–16,8]	2,9 ± 4,3 [0,0–16,0]	3,0 ± 4,4 [0,0–16,9]
Częstość występowania dyskinezy (%) – średnia ± SD		1,5 ± 7,7	1,3 ± 7,2	1,4 ± 7,5
Czas trwania dyskinezy (h) – średnia ± SD [zakres]		0,3 ± 1,6 [0,0–11,8]	0,2 ± 1,1 [0,0–7,8]	0,2 ± 1,4 [0,0–11,8]
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD		299,1 ± 108,9	270,5 ± 122,8	284,8 ± 116,4
Dzienna dawka selegiliny (mg) – średnia ± SD[^]		5,0 ± 2,5	4,2 ± 2,0	4,6 ± 2,2
Dzienna dawka amantadyny (mg) – średnia ± SD[#]		129,2 ± 39,7	145,0 ± 28,4	136,4 ± 35,1
Dzienna dawka entakaponu (mg) – średnia ± SD[§]		362,5 ± 118,8	428,6 ± 287,0	393,3 ± 208,6
Dzienna dawka droxidopy (mg) – średnia ± SD[*]		216,7 ± 75,3	400 ± (-)	242,9 ± 97,6
Dzienna dawka triheksyfenidylu (mg) – średnia ± SD[*]		3,3 ± 1,0	3,5 ± 2,0	3,4 ± 1,6
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			

Grupa badana I: pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu. Grupa badana II: pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu. [^]Grupa badana I: N=11; Grupa badana II: N=12; Populacja ogólna: N=23. [#] Grupa badana I: N=12; Grupa badana II: N=10; Populacja ogólna: N=22. [§] Grupa badana I: N=8; Grupa badana II: N=7; Populacja ogólna: N=15. ^{*} Grupa badana I: N=6; Grupa badana II: N=1; Populacja ogólna: N=7. ^{*} Grupa badana I: N=4; Grupa badana II: N=6; Populacja ogólna: N=10.

Tabela 92. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Schapira i wsp. 2013 [44].

Cecha	Schapira i wsp. 2013 [44]			
	Grupa badana I N=368	Grupa badana II N=143	Grupa badana III N=391	
Wiek (lata) – średnia ± SD	62,2 ± 9,2	64,0 ± 9,0	61,6 ± 9,7	
Płeć – n (%)	Mężczyźni	204 (55,4%)	81 (56,6%)	213 (54,5%)
	Kobiety	164 (44,6%)	62 (43,4%)	178 (45,5%)
Rasa – n (%)	Biała	222 (60,3%)	139 (97,2%)	192 (49,1%)
	Azjatycka	146 (39,7%)	4 (2,8%)	199 (50,9%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD	1,6 ± 1,1	3,6 ± 2,1%	7,0 ± 4,2	
Pacjenci stosujący lewodopę – n (%)	33 (9,0%)	77 (53,8%)	390 (99,7%)	
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD	336,7 ± 210,1	389,1 ± 233,5	579,1 ± 395,4	
Pacjenci stosujący inne leki przeciw chorobie Parkinsona – n (%)	230 (62,5%)	115 (80,4%)	390 (99,7%)	
Stan zaawansowania choroby Parkinsona w zmodyfikowanej skali Hoehna-Yahra – n (%)[^]	1,0–1,5	147 (39,9%)	59 (41,3%)	2 (0,5%)
	2,0–3,0	221 (60,1%)	84 (58,7%)	351 (89,9%)
	4,0–5,0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	37 (9,5%)
Nasilenie choroby	UPDRS II[*]	5,2 ± 3,7	6,8 ± 3,7	8,8 ± 6,0 [#]

oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	UPDRS III	13,8 ± 8,5	14,6 ± 8,2	19,7 ± 12,3
	UPDRS II + III	19,0 ± 11,6	21,4 ± 11,0	28,6 ± 17,4 [#]
KOMENTARZ		Nie podano informacji w zakresie istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy analizowanymi grupami.		

Grupa badana I: pramipeksol stosowany u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania w okresie obserwacji wynoszącym 33 tygodni. Grupa badana II: pramipeksol stosowany u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania w okresie obserwacji wynoszącym 25 tygodni. Grupa badana III: pramipeksol stosowany u pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 33 tygodni. [^]W grupie pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium ocenę przeprowadzono u pacjentów w okresie „on”. * W grupie pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium wynik podano jako średnią wyników uzyskanych w okresach „on” i „off”. [#]N=389.

Tabela 93. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją, o niższej wiarygodności Utsumi i wsp. 2013 [45].

Cecha	Utsumi i wsp. 2013 [45]			
	Grupa badana I N=18	Grupa badana II N=16	Populacja ogólna N=34	
Wiek (lata) – średnia ± SD	67,2 ± 5,4	68,8 ± 7,5	67,9 ± 6,4	
Płeć – n (%)	Mężczyźni	6 (33,3%)	12 (35,3%)	
	Kobiety	12 (66,7%)	22 (64,7%)	
Pacjenci ambulatoryjni – n (%)	18 (100,0%)	16 (100,0%)	34 (100,0%)	
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD	12,4 ± 5,3	12,2 ± 5,9	12,3 ± 5,5	
Czas trwania dyskinezy (lata) – średnia ± SD	2,8 ± 2,1	4,2 ± 4,5	3,5 ± 3,5	
Choroby towarzyszące – n (%)	Brak	11 (61,1%)	19 (55,9%)	
	Obecne	7 (38,9%)	15 (44,1%)	
Występowanie innych chorób w przeszłości – n (%)	Brak	14 (77,8%)	24 (70,6%)	
	Obecne	4 (22,2%)	10 (29,4%)	
Stan zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali Hoehn-Yahr – średnia ± SD	2,72 ± 0,79	2,27 ± 0,77	2,72 ± 0,77	
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	Całkowita punktacja	31,39 ± 13,69	33,73 ± 19,10	32,45 ± 16,14
	UPDRS II	7,89 ± 6,62	8,75 ± 7,14	8,29 ± 6,78
	UPDRS III	16,61 ± 8,58	18,47 ± 12,47	17,45 ± 10,39
	UPDRS IV (A)	3,89 ± 1,32	3,69 ± 1,66	3,79 ± 1,47
	UPDRS IC (B)	3,00 ± 1,41	2,94 ± 1,69	2,97 ± 1,53
Kwalifikacja do leczenia chirurgicznego za na podstawie wytycznych CAPSIT – średnia ± SD	6,28 ± 2,91	7,31 ± 3,72	6,76 ± 3,30	
Jakość życia oceniana za pomocą skali PDQ-39 – średnia ± SD	42,55 ± 30,93	42,29 ± 27,90	42,42 ± 28,91	
KOMENTARZ		Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Grupa badana I: pramipeksol podawany równocześnie z terapią sporyszowymi agonistami dopaminy. Grupa badana II: terapia sporyszowymi agonistami dopaminy została zastąpiona leczeniem pramipeksolem.

Tabela 94. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności König i wsp. 1999 [46].

Cecha	König i wsp. 1999 [46]		
	Grupa badana N=11	Grupa kontrolna N=5	Populacja ogólna N=16
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]	bd	bd	66 ± 7,5 [53–78]
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD [zakres]	bd	bd	7,1 ± 3,6 [3,5–16]
Czas trwania terapii lewodopą (lata) – średnia ± SD [zakres]	bd	bd	6,7 ± 3,6 [3,5–16]
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD [zakres]	bd	bd	660 ± 256 [300–1200]
Stan zaawansowania choroby oceniany za pomocą skali Hoehn-Yahr w okresie „on” – średnia ± SD	bd	bd	2,2 ± 0,2
Nasilenie drżenia oceniane za pomocą skali UPDRS II (suma punktów uzyskanych w punktach skali dotyczących drżenia) – średnia ± SD	Okres „on”	1,0 ± 1,0	bd
	Okres „off”	3,3 ± 10,7	bd

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



Szywność i akinezja oceniane za pomocą skali UPDRS II (suma punktów uzyskanych w punktach skali dotyczących szywności i akinezji) – średnia ± SD	Okres „on”	6,5 ± 2,8	6,0 ± 2,6	bd
	Okres „off”	14,1 ± 6,2	13,0 ± 4,9	bd
Komentarz		Nie podano informacji w zakresie istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy analizowanymi grupami.		

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: placebo. bd-brak danych.

Tabela 95. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Arbow i wsp. 2008 [47].

Cecha	Arbow i wsp. 2008 [47]				
	Praktyka kliniczna		Badania RTC		
	Grupa badana N=45	Grupa kontrolna N=59	Grupa badana# N=1 183	Grupa kontrolna## N=1 191	
Wiek (lata) – średnia ± SD [zakres]	66 ± 9,7 [48–91]	68 ± 7,1 [48–80]	63 ± bd [bd]^	63 ± bd [bd]	
Płeć męska – n (%)	22 (48,9%)	27 (48,5%)	653 (60,0%)^	750 (63,0%)	
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia [zakres]	68 [0–220]	81 [0–473]	55,7 [bd]	57,7 [bd]	
Równoczesne stosowanie innych leków przeciw chorobie Parkinsona w zaznaczonym okresie czasu – n (%)	Amantadyna	10 (22,2%)	8 (13,6%)	bd	Bd
	Selegelina	6 (13,3%)	1 (1,7%)	bd	bd
	Lewodopa	35 (75,6%)	34 (57,6%)	522 (55,2%)^^	665 (55,8%)
	Apomorfina	2 (4,4%)	2 (3,4%)	bd	bd
	Inne leki z grupy agonistów dopaminy	1 (2,2%)	6 (10,2%)	bd	bd
Dawka lewodopy – średnia ± SD [zakres]	406 ± 290 [100–1369]	595 ± 407 [100–1804]	bd	bd	
Równoczesne stosowanie innych leków w zaznaczonym okresie czasu – n (%)	Leki antypsychotyczne	4 (8,9%)	11 ± 18,6	bd	bd
	Leki antydepresyjne	6 (13,3%)	0 ± 0	bd	bd
Dzienna dawka pramipeksolu/ropinirolu (mg) – średnia ± SD [zakres]	9,8 ± 8,5 [1,0–39,8]\$	2,0 ± 0,9 [0,5–4,8]\$	13,0 ± bd [3,3–17,9]\$\$^^^&	3,3 ± bd [2,8–4,1]\$\$\$^^^&	
KOMENTARZ	Nie podano informacji w zakresie istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy analizowanymi grupami.				

Grupa badana: pramipeksol. Grupa kontrolna: ropinirol. # Wyniki przedstawiono w oparciu o informacje pochodzące z 10 badań RCT. ## Wyniki przedstawiono w oparciu o informacje pochodzące z 12 badań RCT. ^Brak danych w jednym z badań. ^^Brak danych w dwóch badaniach. ^^Brak danych w czterech badaniach. \$Podczas przedłużonej fazy badania. \$\$Na końcu przedłużonej fazy badania. & Zakres podany dla średnich wyników. bd-brak danych.

Tabela 96. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Pinter i wsp. 2000 [48].

Cecha	Pinter i wsp. 2000 [48]				
	Populacja PP N=61	Populacja ITT N=90	Subpopulacja ITT I N=59	Subpopulacja ITT II N=31	
Wiek (lata) – średnia ± SD	64,5 ± 9,7	63,6 ± 9,8	64,9 ± 10,3	61,1 ± 8,5	
Płeć – n (%)	Mężczyźni	40 (65,6%)	61 (67,8%)	40 (67,8%)	21 (67,7%)
	Kobiety	21 (34,4%)	29 (32,2%)	19 (32,2%)	10 (32,3%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD	7,1 ± 4,0	7,7 ± 4,7	7,0 ± 4,7	9,1 ± 4,5	
Pacjenci u których nie wystąpiły okresy „off” – n (%)	24 (39,3%)	36 (40,0%)	28 (47,5%)	8 (25,8%)	
Pacjenci u których wystąpiły okresy „off” – n (%)	37 (60,7%)	54 (60,0%)	31 (52,5%)	23 (74,2%)	
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahr w okresie „on” – średnia ± SD	2,0	24 (39,3%)	37 (41,1%)	26 (44,1%)	11 (35,5%)
	2,5	25 (41,0%)	34 (37,8%)	24 (40,7%)	10 (32,3%)
	3,0	9 (14,8%)	16 (17,8%)	8 (13,6%)	8 (25,8%)
	4,0	3 (4,9%)	3 (3,3%)	1 (1,7%)	2 (6,5%)
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahr w fazie	2,0	4 (6,6%)	7 (7,8%)	5 (8,5%)	2 (6,5%)
	2,5	8 (13,1%)	11 (12,2%)	8 (13,6%)	3 (9,7%)

„off” – średnia ± SD	3,0	12 (19,7%)	17 (18,9%)	10 (16,9%)	7 (22,6%)
	4,0	12 (19,7%)	18 (20,0%)	8 (13,6%)	10 (32,3%)
	5,0	1 (1,6%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali UPDRS” – średnia ± SD	Okres „on”	13,9 ± 6,1	13,4 ± 5,8	Bd	Bd
	Okres „off”	28,3 ± 11,4	28,3 ± 11,5	Bd	Bd
Dzienna dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD	Skorygowana dawka	570 ± 331	552 ± 294	394 ± 117	854 ± 294
	Nieskorygowana dawka	511 ± 294	490 ± 264	341 ± 91	772 ± 254
Czas leczenia lewodopą (lata) – średnia ± SD		5,40 ± 4,10	5,79 ± 4,75	4,71 ± 4,49	7,85 ± 4,60
KOMENTARZ		Nie podano informacji w zakresie istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy analizowanymi grupami.			

Wszyscy pacjenci przyjmowali pramipeksol. Populacja PP: populacja zgodna z protokołem badania (ang. *per protocol*). Populacja ITT populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*). Subpopulacja ITT I: grupa wyodrębniona z populacji ITT, a której pacjenci stosowali równocześnie lewodopę w dawce ≤ 500 mg. Subpopulacja ITT II: grupa wyodrębniona z populacji ITT, a której pacjenci stosowali równocześnie lewodopę w dawce > 500 mg.

Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Takahashi i wsp. 2008 [49].

Cecha		Takahashi i wsp. 2008 [49]			
		Grupa badana I N=5	Grupa badana II N=22	Grupa badana III N=21	Populacja ogólna N=48
Wiek (lata) – średnia ± SD		66,2 ± 5,2	64,5 ± 8,2	67,6 ± 5,9	66,1 ± 7,0
Płeć – n (%)	Mężczyźni	2 (40,0%)	6 (27,3%)	10 (47,6%)	18 (37,5%)
	Kobiety	3 (60,0%)*	16 (72,7%)*	11 (52,4%)*	30 (62,5%)
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD		5,9 ± 3,5	8,5 ± 4,9	8,6 ± 1,0	8,3 ± 4,6
Dawka lewodopy (mg) – średnia ± SD		300,0 ± 0,0	432,5 ± 208,6	390,8 ± 143,7	404,2 ± 174,6
Dawka leku stosowanego przed wprowadzeniem pramipeksolu – średnia ± SD		8,5 ± 3,8	3,1 ± 0,8	0,93 ± 0,33	-
Końcowa dawka pramipeksolu (mg) – średnia ± SD		2,5 ± 0,7	3,1 ± 0,9	3,2 ± 1,2	3,1 ± 1,0
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehn-Yahr – n (%)	1,0	-	1 (4,5%)	-	1 (2,1%)
	1,5	-	-	-	-
	2,0	3 (60,0%)	5 (22,7%)	5 (23,8%)	13 (27,1%)
	2,5	1 (20,0%)	3 (13,6%)	7 (33,3%)	11 (22,9%)
	3,0	1 (20,0%)	6 (27,3%)	7 (33,3%)	14 (29,2%)
	3,5	-	3 (13,6%)	1 (4,8%)	4 (8,3%)
	4,0	-	4 (18,2%)	1 (4,8%)	5 (10,4%)
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD		32,0 ± 32,2	48,5 ± 39,5	39,9 ± 34,3	43,0 ± 38,0
Senność oceniana za pomocą zmodyfikowanej skali senności Epworth (ang. <i>modified Epworth Sleepiness Scale</i>) – średnia ± SD		2,2 ± 0,84	6,5 ± 6,3	4,3 ± 3,5	5,4 ± 5,0
KOMENTARZ		Nie podano informacji w zakresie istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy analizowanymi grupami.			

Grupa badana I: pramipeksol wprowadzono po zakończeniu podawania bromokryptyny. Grupa badana II: pramipeksol wprowadzono po zakończeniu podawania kabergoliny. Grupa badana III: pramipeksol wprowadzono po zakończeniu podawania pergolidu.

Tabela 98. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Reichmann i wsp. 2003 [50].

Cecha		Reichmann i wsp. 2003 [50]
		Grupa badana N=657
Wiek (lata) – średnia ± SD		67,7 ± 9,2
Płeć – n (%)	Mężczyźni	365* (55,6%)
	Kobiety	292* (44,4%)
Choroby towarzyszące – n (%)	Nadciśnienie tętnicze	122* (18,6%)
	Choroba niedokrwienna serca	78* (11,9%)
	Depresja	76* (11,6%)
	Cukrzyca insulinozależna	55* (8,4%)
Równoczesne podawanie innych leków – n (%)		568* (86,5%)
Czynności ruchowe oceniane za pomocą skali SPES (ang. <i>Short Parkinson's Evaluation Scale</i>) – średnia ± SD		16,17 ± 6,88
Występowanie powikłań podczas terapii oceniane za pomocą skali SPES – średnia ± SD		3,37 ± 3,16
Stan psychiczny pacjenta oceniany za pomocą skali SPES – średnia ± SD		2,07 ± 1,61
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali SPES – średnia ± SD		8,50 ± 4,69

Grupa badana: pramipeksol. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 99. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Lemke i wsp. 2005 [51].

Cecha		Lemke i wsp. 2005 [51]	
		Grupa badana N=657	Grupa kontrolna N=50
Wiek (lata) – średnia ± SD		67,7 ± 9,2	63,3 ± 7,4
Płeć – n (%)	Mężczyźni	368* (56%)	26* (52%)
	Kobiety	289* (44%)	24* (48%)
Choroby towarzyszące – n (%)	Nadciśnienie tętnicze	122* (18,6%)	6* (12,4%)
	Choroba niedokrwienna serca	97* (14,8%)	4* (8,9%)
	Cukrzyca insulinozależna	50* (7,6%)	3* (6,8%)
Nasilenie choroby oceniane za pomocą skali SPES (ang. <i>Short Parkinson's Evaluation Scale</i>) – średnia ± SD		60,12 ± 13,53	-
Czynności ruchowe oceniane za pomocą skali SPES – średnia ± SD		30,14 ± 6,94	-
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali SPES – średnia ± SD		16,50 ± 4,69	-
Stan psychiczny pacjenta oceniany za pomocą skali SPES – średnia ± SD		5,06 ± 1,60	-
Nasilenie depresji oceniane za pomocą skali SPES – średnia ± SD		1,94 ± 0,78	-
KOMENTARZ		Nie podano informacji w zakresie istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej populacji pomiędzy analizowanymi grupami.	

Grupa badana: pacjenci z chorobą Parkinsona przyjmujący pramipeksol i lewodopę. Grupa kontrolna: zdrowi ochotnicy. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 100. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Lemke i wsp. 2006 [52].

Cecha		Lemke i wsp. 2006 [52]
		Grupa badana N=657
Wiek (lata) – średnia ± SD		67,7 ± 9,2
Płeć – n (%)	Mężczyźni	365* (55,6%)*
	Kobiety	292* (44,4%)
Stan zaawansowania choroby oceniony za pomocą skali Hoehn-Yahr (stopień 2 lub 3) – n (%)		512* (78,0%)
Czynności ruchowe oceniane za pomocą skali SPES – średnia ± SD [^]		16,17 ± 6,88
Występowanie powikłań podczas terapii oceniane za pomocą skali SPES – średnia ± SD [^]		3,37 ± 3,16

Stan psychiczny pacjenta oceniany za pomocą skali SPES – średnia ± SD[^]	2,07 ± 1,61
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego oceniana za pomocą skali SPES – średnia ± SD[^]	8,50 ± 4,69

Grupa badana: pramipeksol. [^]N=643. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 101. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Fedorova i wsp. 2007 [53].

Cecha	Fedorova i wsp. 2007 [53]
	Grupa badana N=30
Wiek (lata) – średnia ± SD	61,8 ± 7,7
Czas trwania choroby (lata) – średnia ± SD	8,4 ± 1,3
Drżenie oceniane za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	9,4 ± 3,5
Sztwywność oceniana za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	10,7 ± 2,1
Hipokinezya oceniana za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	1,2 ± 0,6
Niestabilność postawy oceniana za pomocą skali UPDRS – średnia ± SD	1,1 ± 0,5

Grupa badana: pramipeksol (Mirapex). *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 102. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Morita i wsp. 2011 [54].

Cecha	Morita i wsp. 2011 [54]			
	Grupa badana I N=60	Grupa kontrolna I N=135	Grupa badana II N=24	Grupa kontrolna II N=131
Wiek (lata) – średnia, mediana [zakres]	61,6; 62,5 [43–81]	66, 0; 67 [34–83]	64,5; 64,5 [40–83]	69,3; 70 [41–90]
Płeć męska – n (%)	29* (48%)	72* (53%)	6* (25%)	52* (40%)
Czas trwania choroby (miesiące) – średnia, mediana [zakres]	3,6; 3 [1–16]	4,3; 3 [1–14]	8,79; 8,5 [1–17]	9,56; 9 [1–31]
Ostępianie oceniane za pomocą MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – średnia, mediana [zakres]	28,9; 30 [24–30]	28,0; 29 [24–30]	28,1; 28,5 [24–30]	27,8; 28 [24–30]
Czynności ruchowe oceniane za pomocą skali UPDRS III – średnia, mediana [zakres]	17,4; 17 [2–48]	17,7; 17 [2–41]	26,8; 27 [5–51]	24,0; 22,5 [7–47]
Pacjenci z odczuciem zmęczenia (wynik uzyskany w skali PFS ≥ 4) – n (%)	50* (83%)	128* (95%)	21* (88%)	121* (92%)
Depresja oceniana za pomocą skali depresji Zhunga (ang. <i>Zung Self-Rating Depression Scale</i>) – średnia, mediana [zakres]	40,2; 40 [23–62]	42,8; 43 [23–64]	48,3; 49,5 [31–62]	45,3; 45 [26–69]
Problemy ze snem oceniane za pomocą skali PDSS (ang. <i>Parkinson Disease Sleep Scale</i>) – średnia, mediana [zakres]	123,8; 126 [73–150]	121,0; 126 [28–150]	110,4; 109,5 [73–140]	102,6; 105 [31–149]
Jakość życia oceniana za pomocą skali PDQ-39 – średnia, mediana [zakres]	32,8; 29 [0–100]	32,4; 28 [2–117]	70,4; 70,5 [23–126]	62,5; 65 [7–136]
KOMENTARZ	Grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych z wyjątkiem wieku.			

Grupa badana I: pacjenci z chorobą Parkinsona w stadium I lub II według skali Hohen i Yahr przyjmujący pramipeksol. Grupa kontrolna I: pacjenci z chorobą Parkinsona w stadium I lub II według skali Hohen i Yahr nie przyjmujący pramipeksolu. Grupa badana II: pacjenci z chorobą Parkinsona w stadium III – V według skali Hohen i Yahr przyjmujący pramipeksol. Grupa kontrolna II: pacjenci z chorobą Parkinsona w stadium III – V według skali Hohen i Yahr nie przyjmujący pramipeksolu. *Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Tabela 103. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności Navan i wsp. 2002 [55].

Cecha	Navan i wsp. 2005 [55]	
	Grupa badana N=10	
Wiek (lata) – średnia	65,3	
Płeć – n (%)	Mężczyźni	6 (60%)*
	Kobiety	4 (40%)*

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach.



Czas od momentu zdiagnozowania (lata) – średnia	2,6									
Cecha	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6	Pacjent 7	Pacjent 8	Pacjent 9	Pacjent 10
Wiek (lata)	46	62	68	75	50	76	84	71	56	65
Zaawansowanie choroby w skali Hoehn-Yahr (punkty)	1,0	1,5	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	3,0
Sprawność wykonywania czynności dnia codziennego w skali S&E (%)	95%	85%	100%	85%	85%	80%	95%	80%	90%	75%
Czas trwania choroby (lata)	4,0	1,0	0,5	2,0	1,0	1,0	8,0	0,6	5,0	3,0
Czynności ruchowe w skali UPDRS III (punkty)	10	21	26	27	27	27	15	15	15	47
Drżenie w stanie spoczynku w 10-punktowej skali	2,5	4,0	5,0	2,5	2,0	2,0	2,5	2,0	3,0	5,0

Grupa badana: pramipeksol lub pergolid lub placebo.

15.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne [1] bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną pramipeksolu z ropinirolem w monoterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą Parkinsona (stadium 1-2 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a, brak wcześniejszego stosowania leków przeciwparkinsonowych). W badaniu tym analizowano tylko zmiany nasilenia zaburzeń motorycznych (według skali *Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS*), w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego pramipeksolu i ropinirolu w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa obu analizowanych leków w danym wskazaniu klinicznym (monoterapia), podobnie jak przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu i ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne pramipeksolu względem drugiego z komparatorów tj. pirybedylu. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu i pirybedylu, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu w bezpośrednim porównaniu do placebo, a także lewodopy lub bromokryptyny w analizowanym wskazaniu. Rozpatrywano możliwość wykonania porównania pośredniego pomiędzy:

- pramipeksolem, a ropinirolem z wykorzystaniem wspólnego komparatora, takiego jak;
 - placebo (w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z lewodopą),
 - lewodopa (w monoterapii),
 - bromokryptyna (w terapii skojarzonej z lewodopą),
- pramipeksolem, a pirybedylem z wykorzystaniem wspólnego komparatora, takiego jak;
 - placebo (w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z lewodopą),
 - bromokryptyna (w terapii skojarzonej z lewodopą).

W tabeli poniższej przedstawiono krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy pramipeksolem, a ropinirolem lub pirybedylem z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Tabela 104. Krótka charakterystyka pierwotnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu względem placebo w leczeniu choroby Parkinsona; analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Ref.	Typ badania	Populacja/ stopień zaawansowania choroby	Schemat leczenia		Okres leczenia (faza titracji dawki + faza podtrzymująca)
			Interwencja	Leki dodatkowe	
MONOTERAPIA (rozumiana jako brak jednoczesnego przyjmowania lewodopy)					
<u>Pramipeksol vs placebo</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Hubble i wsp., 1995 [2]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (4 ośrodki w USA), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 21 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr	Dawki pramipeksolu: 0,3 - <u>4,5 mg/dobę</u>	- selegilina – stosowana u wszystkich chorych - leki antycholinergiczne – dozwolone - lewodopa – niedozwolona	9 tygodni (6+3)
Parkinson Study Group 1997 [3]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (20 ośrodków w USA), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr	Dawki pramipeksolu: 1,5 mg/dobę; 3,0 mg/dobę; <u>4,5 mg/dobę</u> ; 6,0 mg/dobę	- selegilina – stosowana - amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałych dawkach - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 3 miesiące wcześniej)	10 tygodni (6+4)
Shannon i wsp., 1997 [4]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (18 ośrodków w USA), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 25 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobę</u>	- selegilina – stosowana - amantadyna – niedozwolona - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 2 miesiące wcześniej)	31 tygodni (7+24)
Hauser i wsp., 2010 [5]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (94 ośrodki w 14 państwach na świecie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (2-3: 72-74% chorych)	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobę</u>	- selegilina i inne MAO-I – dozwolone - amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach przez ostatni miesiąc - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 2 miesiące wcześniej)	18 tygodni (7+11)
Poewe i wsp., 2011 [6]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (94 ośrodki w 14 państwach na świecie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (2-3: około 70% chorych)	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobę</u>	- selegilina i inne MAO-I – dozwolone - amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach przez ostatni miesiąc - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 2 miesiące wcześniej)	33 tygodnie (7+26)
Kiebertz i wsp., 2011 [7]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (39 ośrodków w USA), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-2 wg Hoehn/Yahr	Dawki pramipeksolu: 1,0 - <u>1,5 mg/dobę</u>	- selegilina i inne MAO-I – dozwolone - amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 3 miesiące wcześniej)	12 tygodni (4+8)
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą)					
<u>Pramipeksol vs placebo</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Pogarell i wsp. 2002 [8]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (4 ośrodki w Europie), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 1-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2) - drżenie oporne na leczenie lub/ o	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobę</u>	- selegilina lub/i amantadyna – stosowane w stałych dawkach przez ostatni miesiąc - <u>lewodopa</u> stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	11 tygodni (7+4)

Ref.	Typ badania	Populacja/ stopień zaawansowania choroby	Schemat leczenia		Okres leczenia (faza titracji dawki + faza podtrzymująca)
			Interwencja	Leki dodatkowe	
		znacznym stopniu nasilenia		- MAOBI za wyjątkiem selegiliny, leki antycholinergiczne - niedozwolone	
Wong i wsp., 2003 [9]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (5 ośrodków w Hong Kongu i Tajwanie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2,23)	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobe</u>	- selegilina lub/i amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach przez ostatnie 2 miesiące - <u>lewodopa</u> stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc (stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie) - MAOBI A - niedozwolone	15 tygodni (7+8)
Navan i wsp., 2003 [10]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Wielkiej Brytanii), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (średnio 1-2) - nasilone drżenie górnych kończyn	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobe</u>	- selegilina lub inne MAO-I, amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone - <u>lewodopa</u> – dozwolona	12 tygodni (9+3)
Barone i wsp., 2010 [11]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (76 ośrodków w Europie i Płd. Afryce), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (średnio 2-2,5) - brak fluktuacji motorycznych	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>3,0 mg/dobe</u>	- selegilina lub inne MAO-I, amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach przez ostatni miesiąc - <u>lewodopa</u> stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc (stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie)	12 tygodni (5+7)
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą)					
Pramipeksol vs placebo					
UMIARKOWANIE NASILONE LUB ZAAWANSOWANE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Wermuth i wsp. 1998 [12]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Danii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (3: 50,7% chorych) - dyskineza, dystonia, akineza lub/i fluktuacje typu <i>on-off</i> , <i>end-of-dose</i> w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,2 - <u>5,0 mg/dobe</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach przez ostatnie 2 tygodnie - selegilina i inne MAO-I A – niedozwolone - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce	11 tygodni (7+4)
Guttman i wsp., 1997 [13]	Badanie RCT wieloośrodkowe (34 ośrodki kliniczne w Europie oraz Kanadzie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr - fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>on-off</i>) w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobe</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach - selegilina i inne MAO-I – niedozwolone (zaprzestanie na 2 miesiące wcześniej) - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	36 tygodni (12+24)
Mizuno i wsp., 2003 [14]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki kliniczne w Japonii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 20 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2,7) - fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>on-off</i> , <i>wearing-off</i>) w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,25 - <u>4,5 mg/dobe</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach - selegilina i inne MAO-I – brak danych odnośnie stosowania - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	12 tygodni (8+4)
Pinter i wsp., 1999 [15]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Niemczech i Austrii), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (≥ 3 : 75% chorych) - fluktuacje motoryczne w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,2 - <u>5,0 mg/dobe</u>	- amantadyna, MAO-I B – stosowane w stałych dawkach - MAO-I B – niedozwolone - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce	11 tygodni (7+4)
Lieberman i wsp., 1997 [16]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (26 ośrodków w USA oraz Kanadzie), z podwójnym	- wiek ≥ 30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2,6)	Dawki pramipeksolu: 0,375 - <u>4,5 mg/dobe</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach - selegilina i inne MAO-I – brak danych odnośnie stosowania	31 tygodni (7+24)

Ref.	Typ badania	Populacja/ stopień zaawansowania choroby	Schemat leczenia		Okres leczenia (faza titracji dawki + faza podtrzymująca)
			Interwencja	Leki dodatkowe	
	zamaskowaniem.	- fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>end-of-dose, wearing-off</i>) w trakcie terapii lewodopą		- <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	
Möller i wsp., 2005 [17]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Europie), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 1-4 wg Hoehn/Yahr (2-3: 95% chorych) - fluktuacje motoryczne typu <i>end-of-dose</i> w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,375 – <u>4,5 mg/dobę</u>	- leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach - amantadyna, selegilina i inne MAOBI – brak danych odnośnie stosowania - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce	31 tygodni (7+24)
Poewe i wsp., 2007 [18]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (77 ośrodków w Europie, Płd. Afryce i Australii), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr - fluktuacje motoryczne typu <i>wearing-off</i> w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,375 – <u>4,5 mg/dobę</u>	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne, entakapon – stosowane w stałych dawkach - MAO-I A – niedozwolone - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	23 tygodnie (7+16)
Parkinson Study Group 2007 [19]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (17 ośrodków w USA i Puerto Rico), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2,5) - rasa latynoska, czarna lub/i żółta	Dawki pramipeksolu: 0,375 – <u>4,5 mg/dobę</u>	- amantadyna, selegilina i inne MAO-I, leki antycholinergiczne – brak danych odnośnie stosowania - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	10 tygodni (6+4)
Schapira i wsp., 2011 [20]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (76 ośrodków w 14 państwach na świecie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (2-3: około 95% chorych) - fluktuacje motoryczne w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,375 – <u>4,5 mg/dobę</u>	- amantadyna, MAO-I B, leki antycholinergiczne, entakapon – stosowane w stałych dawkach - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	33 tygodnie (7+26) [w trakcie trwania badania nastąpiła zmiana okresu leczenia podtrzymującego do 11 tygodni: <u>18 tygodni (7+11)</u>]
Molho i wsp., 1995 [21]	Badanie RCT, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem.	<i>Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji. Autorzy opracowania wtórnego Clarke i wsp., 2000 podają, że pacjenci biorący udział w badaniu [21] zostali włączeni do badania Liberman i wsp., 1997 [28]: badanie Molho 1995 [21] nie będzie więc rozpatrywane w kategorii przydatności do przeprowadzenia porównania pośredniego.</i>			11 tygodni
MONOTERAPIA (rozumiana jako brak jednoczesnego przyjmowania lewodopy)					
<u>Ropinirol vs placebo</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANE NASIŁONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Adler i wsp. 1997 [22] Sethi i sp., 1998 [23]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (25 ośrodków w USA), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (średnio 2-2,5) - zaburzenia motoryczne	Dawki ropinirolu: 0,75 – 24,0 mg/dobę	- selegilina – dozwolona w stałej dawce - amantadyna, leki antycholinergiczne – niedozwolone - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 1,5 miesiąca wcześniej)	24 tygodnie (Adler i wsp.) 48 tygodni (Sethi i wsp.)
Brooks i wsp., 1998 [24]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (9 ośrodków w Europie i Płd. Afryce), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek 30-80 lat - stadium 1-4 wg Hoehn/Yahr (≤ 2 : 82,9% oraz 63,6% chorych) - drżenie, sztywność mięśniowa, bradykineza	Dawki ropinirolu: 1,0 – 10,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - lewodopa – niedozwolona	12 tygodni
Giladi i wsp., 2007 [25]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Izraelu i Wielkiej Brytanii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (2: 53% oraz 59% chorych)	Dawki ropinirolu: 0,75 – 24,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - lewodopa – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 1 miesiąc wcześniej)	37 tygodni (13+24)
Singer i wsp., 2007	Badanie RCT, wieloośrodkowe (101 ośrodków w 3 państwach)	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr	Dawki ropinirolu: 0,75 – 24,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce	40 tygodni (13+26+1)

Ref.	Typ badania	Populacja/ stopień zaawansowania choroby	Schemat leczenia		Okres leczenia (faza titracji dawki + faza podtrzymująca)
			Interwencja	Leki dodatkowe	
[26]	Ameryki Płn. i Płd.), z podwójnym zamaskowaniem.	(średnio 1,9)		- lewodopa – niedozwolona	
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą)					
<u>Ropinirol vs placebo</u>					
UMIARKOWANIE NASILONE LUB ZAAWANSOWANE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Rascol i wsp., 1996 [27]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (2 ośrodki we Francji i Wielkiej Brytanii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek 30-80 lat - stadium ≤4 wg Hoehn/Yahr (3: około 52% chorych) - fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>end-of-dose, on-off</i>) w trakcie terapii lewodopą	Dawki ropinirolu: 1,0 – 8,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc	12 tygodni
Lieberman i wsp., 1998 [28]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w USA), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (2-3: około 80% chorych) - fluktuacje motoryczne w trakcie terapii lewodopą	Dawki ropinirolu: 0,75 – 24,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc (stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie)	24 tygodnie
Mizuno i wsp. 2007 [29]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (35 ośrodków w Japonii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥20 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (2-3: około 90% chorych) - fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>end-of-dose, wearing-off</i>) w trakcie terapii lewodopą	Dawki ropinirolu: 0,75 – 15,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina i inne MAO-I, leki antycholinergiczne – brak danych odnośnie stosowania - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc (stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie)	16 tygodni
Barone i wsp., 2007 [30]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (106 ośrodków w 25 państwach na świecie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2,5) - fluktuacje motoryczne w trakcie terapii lewodopą	Dawki ropinirolu: 0,75 – 24,0 mg/dobę	- amantadyna, selegilina, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc	40 tygodni (13+26+1)
MONOTERAPIA (rozumiana jako brak jednoczesnego przyjmowania lewodopy)					
<u>Pirybedyl vs placebo</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Rascol i wsp., 2006 [31]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (52 ośrodki w 7 państwach na każdym kontynencie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek 30-77 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (2-2,5: 67,5% oraz 62,7% chorych)	Dawki pirybedylu: 50 – 300 mg/dobę	- selegilina – niedozwolona (zaprzestanie terapii na 2 miesiąca wcześniej) - amantadyna, leki antycholinergiczne – niedozwolone (zaprzestanie terapii na 1 miesiąc wcześniej) - lewodopa – niedozwolona	28 tygodni
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą)					
<u>Pirybedyl vs placebo</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Ziegler i wsp., 2003 [32]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (31 ośrodków we Francji i Portugalii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek 35-75 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (2-3: około 33% chorych) - drżenie, brak fluktuacji motorycznych	Dawki pirybedylu: 50 – 450 mg/dobę	- selegilina – dozwolona w stałej dawce - amantadyna, leki antycholinergiczne – niedozwolone (zaprzestanie terapii na 1 miesiąc wcześniej) - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez co najmniej ostatni miesiąc	24 tygodnie

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu oraz ropinirolu (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora);

- w monoterapii, dla populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium wczesnym (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) w oparciu o wyniki badań [2], [3], [4], [5]-[6], [7] (pramipeksol vs placebo) oraz badań [22]-[23], [24], [25], [26] (ropinirol vs placebo),
- w skojarzeniu z lewodopą (terapia *add-on*), dla populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) w oparciu o wyniki badań [12], [13], [14], [15], [17], [18], [19], [20] (pramipeksol vs placebo) oraz [27], [28], [29], [30] (ropinirol vs placebo).

Zidentyfikowano ponadto randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych zastosowania pramipeksolu względem placebo w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z wczesnym stadium choroby Parkinsona ([8], [9], [10], [11]), jakkolwiek nie odnaleziono wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ropinirolu i placebo w skojarzeniu z lewodopą w zbliżonej populacji pacjentów tj. z wczesnym stadium choroby (zidentyfikowane badania obejmowały pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona).

Oceniano także możliwość przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu oraz pirybedylu (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora);

- w monoterapii, dla populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium wczesnym (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) w oparciu o wyniki badań [2], [3], [4], [5]-[6], [7] (pramipeksol vs placebo) oraz badania [31] (pirybedyl vs placebo),
- w skojarzeniu z lewodopą (terapia *add-on*), dla populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium wczesnym (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) w oparciu o wyniki badań [8], [9], [10], [11] (pramipeksol vs placebo) oraz badania [32] (pirybedyl vs placebo).

Ze względu na zbliżoną charakterystykę populacji pacjentów w obrębie podgrup wyodrębnionych w zależności od stopnia zaawansowania choroby, jak i dla każdego schematu leczenia (monoterapia, terapia *add-on*) zasadne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego pramipeksolu z ropinirolem oraz pirybedylem z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora, a wybór adekwatnych badań, z których ekstrahowane będą odpowiednie wyniki, oparty będzie przede wszystkim na analogicznym okresie leczenia/ obserwacji, jak i podobieństwie w zakresie stosowania innych leków przeciwparkinsonowych.

Dodatkowo, w tabeli poniższej przedstawiono także krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy pramipeksolem, a ropinirolem lub pirybedylem z wykorzystaniem lewodopy lub bromokryptyny jako wspólnego komparatora.

Tabela 105. Krótka charakterystyka pierwotnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania zastosowania pramipeksolu, ropinirolu lub pirybedylu względem lewodopy lub względem bromokryptyny w leczeniu choroby Parkinsona; analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Ref.	Typ badania	Populacja	Schemat leczenia		Okres leczenia (faza titracji dawki + faza podtrzymująca)
			Interwencja	Leki dodatkowe	
MONOTERAPIA					
<u>Pramipeksol vs lewodopa</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Parkinson Study Group 2000 [33]; Holloway i wsp., 2004 [34]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (22 ośrodki w USA oraz Kanadzie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (2: około 50% chorych)	Dawki pramipeksolu: 0,75 - <u>4,5 mg/dobę</u> (dawka docelowa 1,5 mg/dobę) Dawki karbidopy/lewodopy: 37,5/150 - 150/600 mg/dobę (dawka docelowa 75/300 mg/dobę)	- selegilina, amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałych dawkach - MAO-I A – niedozwolone (zaprzestanie terapii na 3 miesiące wcześniej) - lewodopa – zaprzestanie terapii na 2 miesiące wcześniej	2 lata (10+84 tygodnie) 4 lata (Holloway i wsp.)
MONOTERAPIA					
<u>Ropinirol vs lewodopa</u>					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Rascol i wsp., 1998 [35]; Rascol i wsp., 2000 [36]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (30 ośrodków w Europie, Izraelu oraz Kanadzie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr (średnio 2-2,5)	Dawki ropinirolu: 0,75 - <u>24 mg/dobę</u> Dawki lewodopy/+benzerazyd: 50 - <u>1200 mg/dobę</u>	- selegilina, amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałych dawkach - lewodopa – zaprzestanie terapii na 2 tygodnie wcześniej	24 tygodnie (Rascol i wsp., 1998) [analiza pośrednia]; 5 lat (Rascol i wsp., 2000)
Whone i wsp., 2003 [37]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (34 ośrodki w Europie, USA oraz Kanadzie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek 30-75 lat - stadium 1-2,5 wg Hoehn/Yahr	Dawki ropinirolu: 0,75 - <u>24 mg/dobę</u> Dawki lewodopy/+karbidopa: 50 - <u>1000 mg/dobę</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałych dawkach - selegilina – niedozwolona (zaprzestanie na 6 tygodni wcześniej) - lewodopa – wcześniej niestosowana	2 lata (4+96 tygodni)
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą)					
<u>Pramipeksol vs bromokryptyna</u>					
UMIARKOWANIE NASILONE LUB ZAAWANSOWANE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					

Ref.	Typ badania	Populacja	Schemat leczenia		Okres leczenia (faza tytracji dawki + faza podtrzymująca)
			Interwencja	Leki dodatkowe	
Guttman i wsp., 1997 [13]	Badanie RCT wieloośrodkowe (34 ośrodki w Europie oraz Kanadzie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 30 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr - fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>on-off</i>) w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,375 – <u>4,5 mg/dobe</u> Dawki bromokryptyny: 1,25 – <u>30 mg/dobe</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach - selegilina i inne MAO-I – niedozwolone (zaprzestanie na 2 miesiące wcześniej) - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	36 tygodni (12+24)
Mizuno i wsp., 2003 [14]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Japonii), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek ≥ 20 lat - stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr (średnio 2,7) - fluktuacje motoryczne (m.in. typu <i>on-off</i> , <i>wearing-off</i>) w trakcie terapii lewodopą	Dawki pramipeksolu: 0,25 – <u>4,5 mg/dobe</u> Dawki bromokryptyny: 1,25 – <u>22,5 mg/dobe</u>	- amantadyna, leki antycholinergiczne – stosowane w stałych dawkach - selegilina i inne MAO-I – brak danych odnośnie stosowania - <u>lewodopa</u> – stosowana w stałej dawce przez ostatni miesiąc	12 tygodni (8+4)
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą) Ropinirol vs bromokryptyna					
UMIARKOWANIE NASILONE LUB ZAAWANSOWANE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Im i wsp., 2003 [38]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (ośrodki w Korei), z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr - fluktuacje motoryczne w trakcie terapii lewodopą	Dawki ropinirolu: 0,75 – <u>24 mg/dobe</u> Dawki bromokryptyny: 1,25 – <u>17,5 mg/dobe</u>	- selegilina, amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - <u>lewodopa</u> stosowana w stałej dawce	16 tygodni
Brunt i wsp., 2002 [39]	Badanie RCT, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem.	- stadium 2-4 wg Hoehn/Yahr - fluktuacje motoryczne w trakcie terapii lewodopą	Dawki ropinirolu: <u>10 mg/dobe</u> Dawki bromokryptyny: <u>4,5 mg/dobe</u>	- selegilina, amantadyna, leki antycholinergiczne – dozwolone w stałej dawce - <u>lewodopa</u> stosowana w stałej dawce	24 tygodnie
TERAPIA SKOJARZONA (w połączeniu z lewodopą) Pirybedyl vs bromokryptyna					
WCZESNE LUB UMIARKOWANIE NASILONE STADIUM CHOROBY PARKINSONA					
Castro-Caldas i wsp., 2006 [40]	Badanie RCT, wieloośrodkowe (105 ośrodków w Europie oraz Argentynie), z podwójnym zamaskowaniem.	- wiek 40-77 lat - stadium 1-3 wg Hoehn/Yahr - zaburzenia motoryczne nieadekwatnie kontrolowane	Dawki pirybedylu: 50 – <u>150 mg/dobe</u> Dawki bromokryptyny: 1,25 – <u>25 mg/dobe</u>	- selegilina – dozwolona w stałej dawce - amantadyna, leki antycholinergiczne – niedozwolone (zaprzestanie na 1 miesiąc wcześniej) - <u>lewodopa</u> stosowana w stałej dawce przez co najmniej 3 ostatnie miesiące	48 tygodni

Analizowano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu oraz ropinirolu w monoterapii z wykorzystaniem lewodopy jako wspólnego komparatora, dla populacji pacjentów wczesnym stadium choroby Parkinsona (stadium 1-3 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a) w oparciu o wyniki badań [33]-[34] (pramipeksol vs lewodopa) oraz [35]-[36] i [37] (ropinirol vs lewodopa). Ocena homogeniczności ww. badań klinicznych wskazała na istnienie przeciwwskazań do przeprowadzenia porównania pośredniego, takich jak:

- dla badań [33]-[34] i [35]-[36] - różne okresy leczenia/ obserwacji, zastosowanie różnych dawek dobowych lewodopy, jak i różnych inhibitorów obwodowej dekarboksylazy lewodopy,
- dla badań [33]-[34] i [37] - zastosowanie różnych dawek dobowych lewodopy, nieznacznie różny stopień nasilenia objawów choroby (bardzo wczesne stadium choroby i brak wcześniejszego stosowania lewodopy w badaniu [37]), rozbieżności w zakresie jednoczesnego przyjmowania selegiliny, a także analiza różnych punktów końcowych (wychwył znakowanej lewodopy w części prądkowia oceniany za pomocą badania PET w badaniu [37]).

Oceniano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego efektywności klinicznej pramipeksolu oraz ropinirolu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, z wykorzystaniem bromokryptyny jako wspólnego komparatora, dla populacji pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym (stadium 2-4 według klasyfikacji Hoehn&Yahr'a, fluktuacje motoryczne w trakcie dotychczasowej terapii) w oparciu o wyniki badań [13], [14] (pramipeksol vs bromokryptyna) oraz [38], [39] (ropinirol vs bromokryptyna). Głównym przeciwwskazaniem do wykonania porównania pośredniego były różne okresy leczenia/ obserwacji ww. badań klinicznych, a także zastosowanie różnych dawek bromokryptyny w grupach kontrolnych. Na podstawie abstraktu z analizy możliwości wykonania porównania pośredniego wykluczono badanie RCT [107]-[108] (ropinirol vs bromokryptyna) ze względu na brak odpowiednich badań po stronie pramipeksolu (monoterapia [bez lewodopy] we wczesnym stadium choroby Parkinsona).

W odniesieniu do analizy efektów klinicznych pramipeksolu względem pirybedylu stosowanych w skojarzeniu z lewodopą, podstawowym przeciwwskazaniem do wykonania porównania pośredniego z wykorzystaniem bromokryptyny jako wspólnego komparatora w oparciu o wyniki badań [13], [14] (pramipeksol vs bromokryptyna) oraz badania [40] (pirybedyl vs bromokryptyna) były różnice dotyczące stopnia zaawansowania choroby Parkinsona (zaawansowane vs wczesne), różne okresy leczenia/ obserwacji, a także zastosowanie różnych dawek dobowych bromokryptyny i rozbieżności w zakresie jednoczesnego przyjmowania innych leków przeciwparkinsonowych.

15.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono badania nieopublikowane (zakończone, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania pramipeksolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Hitoff® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 106. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu w leczeniu choroby Parkinsona.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[86]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01470859. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pilot Follow-up Study of Investigating the Effect of Pramipexole on Metabolic Network Activity Compared With Levodopa in Chinese Patients With Early Parkinson's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Huashan Hospital.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>). Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną. Cel: leczenie.</p>	Badanie ukończone.	Pacjenci z indykatyczną chorobą Parkinsona w stadium I-II według skali Hoehn&Yahr.	30	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol (tabletki) 0,375 mg–4,5 mg/dzień podzielony na 3 dawki dla optymalnej poprawy funkcji motorycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona. <u>Grupa kontrolna:</u> lewodopa 200 mg–600 mg/dzień podzielona na 2 lub 3 dawki, podawana w postaci preparatu leczniczego Sinemet CR (tabletki).</p>	Grudzień 2011/sierpień 2014
[87]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02236728. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Observational Study in Parkinson's Disease of the Primary Care Population of Patients Treated With Pramipexole by Neurologists in France (ETAP). <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona przyjmujący pramipeksol od co najmniej 2 miesięcy.	497	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol.	Luty 2008/ listopad 2008
[88]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02248181. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post Marketing Surveillance Study of Sifrol® - Monotherapy in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona zdiagnozowani przez neurologów, psychiatrów i lekarzy w specjalnych klinikach neurologicznych.	442	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol (Sifrol®).	Luty 2004/ grudzień 2005

[89]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00651183. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Non-motor Symptoms (Depressive Symptoms) of Parkinson's Disease and Their Course Under Pramipexole Treatment. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci z chorobą Parkinsona, w wieku ≥18 lat.	286	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu, podawany doustnie w początkowej dawce 0,375 mg/dzień, podawanej w trzech częściach, niezależnie od czasu przyjmowania posiłków. W razie potrzeby dawka była zwiększana w odstępach tygodniowych aż do maksymalnej dawki wynoszącej 4,5 mg/dzień.</p>	-/marzec 2008
[90]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02233023. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Matched Pair, Assessor Blinded, Open Label Clinical Trial to Assess the Ophthalmologic Safety of Long Term Oral Treatment With Pramipexole Compared to Bromocriptine or Other Dopamine Agonists in Patients With Parkinson's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie interwencyjne, bez randomizacji, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), z grupą kontrolną, IV fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Badanie ukończone.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, przyjmujący pramipeksol lub bromokryptynę (lub inne leki z grupy agonistów dopaminy z wyjątkiem ropinirolu) przez co najmniej 2,5 roku.	705	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol. <u>Grupa kontrolna:</u> bromokryptyna oraz inne leki z grupy agonistów dopaminy.</p>	Czerwiec 1998/ czerwiec 2000
[91]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01361009. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Safety of Pramipexole Monotherapy or Combination Therapy in Chinese Patients With Parkinson's Disease: a 12 Week Post Marketing Surveillance. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, raport przypadków, przekrojowe.	Badanie ukończone.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Brytyjski Bank Mózgu (ang. UK <i>brain bank criteria</i>), leczeni pramipeksolem, w wieku od 30 do 75 lat.	2017	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol.	Maj 2011/ luty 2012
[92]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02248207. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Management of Parkinson's Disease Patients at Their First Visits in a Neurological Practice. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci z chorobą Parkinsona.	1293	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol (Sifrol®).	Styczeń 2003/ listopad 2003
[93]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02231294. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Effect of SIFROL® on Tremor and Depression in Patients With Idiopathic Parkinson's Disease Patients. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci ambulatoryjni z chorobą Parkinsona, wymagający leczenia z zastosowaniem preparatu Sifrol®.	1464	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol (Sifrol®).	Lipiec 2000/ styczeń 2002
[94]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02248168. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Mirapex PMS Study Final Report. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona.	1449	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol (Mirapex®).	Marzec 2002/ styczeń 2007
[95]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01100073. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Kinetic Tremor in Parkinsons Disease: Its Course Under Pramipexole (Mirapexin®) Treatment and Impact on Quality of Life. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Badanie ukończone.	Pacjenci z wczesną oraz zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.	1703	<u>Grupa badana:</u> pramipeksol (Mirapexin®).	Luty 2008/ sierpień 2009

[96]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00274131. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-term Administration Study of SND 919 Tablets in Parkinson's Disease. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Badanie interwencyjne, bez randomizacji, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), bez grupy kontrolnej, III fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.</p>	<p>Badanie ukończone.</p>	<p>Pacjenci z zdiagnozowaną chorobą Parkinsona w wieku ≥ 20 lat.</p>	<p>170</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol podawany doustnie w początkowej dawce 0,125 mg, podawanej w dwóch częściach (po śniadaniu i po kolacji). W razie potrzeby dawka była stopniowo zwiększana do 1,5 mg, podawanej w trzech częściach, po każdym posiłku.</p>	<p>Grudzień 1998/ luty 2004</p>
[97]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00539214. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Non-motor Symptoms (Depressive Symptoms) of Parkinson's Disease and Their Course Under Pramipexole Treatment. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne.</p>	<p>Badanie ukończone.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona, w wieku ≥ 18 lat.</p>	<p>1192</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol.</p>	<p>Marzec 2007/ grudzień 2007</p>
[98]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00615914. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pramipexole Special Survey on Long-Term Use. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.</p>	<p>Badanie ukończone.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona.</p>	<p>1645</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol.</p>	<p>Luty 2004/ marzec 2009</p>
[99]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00613301. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pramipexole Special Survey on Patients Without Concomitant Use of L-Dopa. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.</p>	<p>Badanie ukończone.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona, którzy nie stosowali lewodopy.</p>	<p>416</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol.</p>	<p>Luty 2004/ wrzesień 2009</p>
[100]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00613756. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post Marketing Surveillance of BI-Sifrol® (Pramipexole). Special Survey on Patients With Parkinson's Disease and Renal Dysfunction. <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.</p>	<p>Badanie ukończone.</p>	<p>Pacjenci z chorobą Parkinsona i zaburzeniami czynności nerek w wieku ≥ 20 lat.</p>	<p>107</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol (BI Sifrol®).</p>	<p>Luty 2004/ wrzesień 2008</p>
[101]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00349310. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Profile of Depressive Symptoms in Parkinson's Disease (PRODEST-PD). <u>Sponsor badania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p>Badanie obserwacyjne, IV fazy.</p>	<p>Badanie ukończone.</p>	<p>Pacjenci z idiopatyczną chorobą Parkinsona zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Brytyjski Bank Mózgu (ang. UK <i>brain bank criteria</i>), w wieku ≥ 18 lat.</p>	<p>1018</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pramipeksol.</p>	<p>Kwiecień 2006/ październik 2006</p>

15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań klinicznych o niższej wiarygodności:

- 2 badania kohortowe, retrospektywne [46], [47],
- 5 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [48], [49], [50], [51]-[52], [53],
- 1 badanie przekrojowe (ang. *cross-sectional study*) [54],

dotyczących oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7.2. niniejszego opracowania.

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa pramipeksolu w analizowanym wskazaniu uwzględniono: 2 retrospektywne badania bez grupy kontrolnej [59], [69], 1 badanie retrospektywne typu *case-control* [68], oraz 1 prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [60] oraz 6 opisów przypadków [61], [62], [63], [64], [65], [66], które zostały omówione odrębnie w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Tabela 107. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego u pacjentów z chorobą Parkinsona.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Badanie kohortowe, retrospektywne; pramipeksol vs placebo	
Künig 1999 [46]	
<p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz określenie występowania drżenia spoczynkowego podczas stanu „on” . W badaniu wzięło udział 16 pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium (średnia wieku wynosiła 66 lat ± 7,5 roku). Pramipeksol przyjmowało 11 pacjentów, a 6 osób stosowało placebo. Podawanie pramipeksolu zostało podzielone na 7 poziomów: poziom I - 0,375 mg/dzień, poziom II - 0,75 mg/dzień, poziom III - 1,5 mg/dzień, poziom IV - 2,25 mg/dzień, poziom V - 3 mg/dzień, poziom VI - 3,75 mg/dzień oraz poziom VII - 4,5 mg/dzień. Leczenie rozpoczęto od pierwszego poziomu dawki, a później dawkę stopniowo zwiększano do kolejnych poziomów w tygodniowych odstępach czasowych. Placebo było porównywane jedynie z poziomem VI i VII dawki leku. Równocześnie podawana była lewodopa. Obserwacja trwała do 24 tygodnia terapii.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Efektywność kliniczna oceniana była za pomocą wskaźnika UPDRS II i III. UPDRS II było określone jako subiektywna ocena pacjentów dotycząca „drżenia” oraz objawów sztywności i bezruchu podzielona na „on” (słaba) i „off” (silna). UPDRS III było określane przez badaczy za pomocą sumy parametrów drżenia (po odpoczynku). Wynik był mierzony 2-3 godziny po podaniu leku. Po 24 tygodniach badania u pacjentów przyjmujących pramipeksol w dawce 0,75 mg/dzień obserwowano zmniejszenie wyniku uzyskanego w skali UPDRS III (punkty dotyczące drżenia spoczynkowego) o 25% (p=0,041) względem wartości początkowych. Wynik w skali UPDRS II „on” zmniejszył się o 42% (p=0,0127), natomiast UPDRS II „off” zmniejszył się o 25% (p=0,0033). U pacjentów przyjmujących pramipeksol w dawce 2,25 mg/dzień obserwowano zmniejszenie wyniku uzyskanego w skali UPDRS III o 61% (p=0,0024) względem wartości początkowych. Wynik w skali UPDRS II „on” zmniejszył się o 62% (p=0,012), natomiast w skali UPDRS II „off” spadł o 53% (p=0,0014) względem wartości początkowych. W przypadku pacjentów przyjmujących lek w dawce 3,75 mg/dzień wynik uzyskany w skali UPDRS II „on” zmniejszył się o 82% (p=0,0052) w odniesieniu do wartości początkowych, natomiast wynik w skali UPDRS II „off” nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W grupie stosującej placebo również nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u dwóch pacjentów: nastąpiło nasilenie dyskinezy u jednego pacjenta przyjmującego pramipeksol w dawce 2,25mg/dzień oraz u jednego pacjenta przyjmującego pramipeksol w dawce 3,75 mg/dzień .</p>	<p>Leczenie pramipeksolem jest skuteczne i bezpieczne. Pacjenci przyjmujący większe dawki leku (dla IV poziomu) wykazali wyższą odpowiedź na leczenie.</p>
Badanie kohortowe, retrospektywne; pramipeksol vs ropinirol	
Abrouw 2008 [47]	

<p>Celem badania było porównanie charakterystyki oraz przypadków przerywania leczenia przez pacjentów z chorobą Parkinsona stosujących ropinirol lub pramipeksol w ramach praktyki klinicznej w zestawieniu z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych z randomizacją. W badaniu praktyki klinicznej wzięło udział 45 pacjentów przyjmujących ropinirol oraz 59 pacjentów przyjmujących pramipeksol. Do badania włączono wyniki uzyskane w 22 badaniach RCT, z czego 10 (n=1183) dotyczyło stosowania ropinirolu oraz 12 (n=1191) dotyczyło stosowania pramipeksolu.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA/PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W badaniu dotyczącym praktyki klinicznej, do 3 lat po rozpoczęciu terapii, leczenie przerwano u 60% pacjentów przyjmujących pramipeksol i 51% pacjentów stosujących ropinirol. Na podstawie badań RCT stwierdzono, że częstość przerywania leczenia podczas terapii pramipeksolem wynosiła od 0 do 45%, a w przypadku leczenia ropinirolem od 7 do 53%, w zależności od długości okresu obserwacji. Częstość przerywania terapii oceniana na podstawie RCT nie była istotnie różna od tych, które wystąpiły w tym samym punkcie czasowym w praktyce klinicznej dla pramipeksolu.</p>	<p>W wyniku badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy praktyką kliniczną a wynikami badań RCT pod względem przerywania leczenia podczas terapii pramipeksolem.</p>
<p>Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; pramipeksol</p>	
<p>Pinter 2000 [48]</p>	
<p>Celem badania była ocena skuteczności leczenia pramipeksolem pacjentów z chorobą Parkinsona, u których równocześnie została pomniejszona dawka lewodopy. W badaniu wzięło udział 93 pacjentów, którzy przyjmowali pramipeksol w początkowej dawce 0,375 mg/dzień, która była stopniowo zwiększana aż do maksymalnej dawki wynoszącej 1,5 mg/dzień (do 3 tygodnia). Po trzech tygodniach, pacjenci, którzy nie zostali wykluczeni z badania z powodu występowania działań niepożądanych, przyjmowali lek do 4 tygodnia w dalej rosnącej dawce (do 4,5 mg/dzień) bądź uzyskania maksymalnego efektu klinicznego. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Efektywność kliniczna oceniana była za pomocą skali UPDRS II i III. UPDRS II definiowano jako ocenę poprawy sprawności wykonywania czynności dnia codziennego, natomiast UPDRS III dotyczy oceny czynności ruchowych. Wynik był mierzony 2-3 godziny po podaniu leku. Po 12 tygodniach badania, wynik uzyskiwany w skali UPDRS II zmniejszył się średnio o 25% w całej populacji badanej, a wynik uzyskany w skali UPDRS III zmniejszył się średnio o 19,6%. Leczenie pramipeksolem spowodowało znaczne obniżenie podawanej dawki lewodopy, średnio o 219,1 mg (43,6%).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane zostały zgłoszone przez 79 pacjentów. Z badania zostało wyłączonych 13 pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: nudności (23,7%), niedociśnienie (16,1%), dyskineza (12,9%), bóle głowy (12,9%), zawroty głowy (10,8%), halucynacje (10,8%), bezsenność (7,5%), zaparcia (6,5%) oraz bóle pleców (5,4%).</p>	<p>Leczenie pramipeksolem wiązało się ze znacznym zmniejszeniem dawki lewodopy. Terapia ta jest skuteczna i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>
<p>Reichmann i wsp. 2003 [50]</p>	

<p>Celem badania było potwierdzenie skuteczności pramipeksolu w leczeniu osób z chorobą Parkinsona oraz ocena jego działania przeciwdepresyjnego u pacjentów. W badaniu wzięło udział 657 pacjentów przyjmujących pramipeksol w dawce 0,375 mg/dzień, których średnia wieku wynosiła 68 lat. Początkowa dawka 0,375 mg/dzień była zwiększana co tydzień aż do maksymalnego poziomu 4,5 mg/dzień. Leczenie trwało 4 tygodnie. Efekty końcowe badane były za pomocą skali wpływu drżenia (ang. <i>Tremor Impact Scale</i>, TIS), skali SHAPS-D służącej do oceny anhedonii oraz skali SPES (krótka skala oceny nasilenia choroby Parkinsona, ang. <i>Short Parkinson's Evaluation Scale</i>).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Stosowanie pramipeksolu wiązało się ze zmniejszeniem wyniku uzyskanego w skali SPES o 12,9 punktów. Dodatkowo leczenie pramipeksolem prowadziło do zmniejszenia wpływu drżenia na wykonywanie czynności dnia codziennego oraz interakcje społeczne (wynik uzyskany w skali TIS zmniejszył się średnio z 15,8 do 12,3 punktów). Podczas leczenia pramipeksolem obserwowano także istotną statystycznie redukcję objawów anhedonii u pacjentów z depresją. Punktacja w skali SHAPS-D zmniejszyła się średnio z 6,5 punktu do 3,0 u pacjentów z depresją (n=135). U pacjentów bez depresji (n=180) punktacja w skali SHAPS-D zmniejszyła się z 1,6 punktu do 0.9 punktu.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Spośród wszystkich badanych pacjentów, u 114 wystąpiły działania niepożądane. Żadne z nich nie były poważne. U 76 pacjentów stwierdzono, że działania niepożądane miały związek z leczeniem pramipeksolem. U 23 pacjentów przerwano terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>	<p>Pramipeksol można uznać za terapię skuteczną i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>
Lemke 2005 [51]; Lemke 2006 [52]	
<p>Celem badania było sprawdzenie hipotezy, że leczenie pramipeksolem osób z chorobą Parkinsona zmniejsza anhedonię [51] oraz wykazanie praktyczności skali SHAPS-D (ang. <i>Snaith-Hamilton Pleasure Scale-D</i>) stosowanej do oceny anhedonii u pacjentów z chorobą Parkinsona. W analizie opisanej w publikacji [52] uwzględniono 657 pacjentów leczonych pramipeksolem, których średnia wieku wynosiła 68 lat. Dawka pramipeksolu był dostosowywana w zależności od skuteczności działania i tolerancji leku przez pacjentów, aż do maksymalnej dawki 1,5 mg podawanej 3 razy dziennie (4,5 mg/dzień). Pacjentów zbadano na początku badania (T1) a następnie po 9 tygodniach trwania badania (T2). W analizie opisanej w publikacji [51] uwzględniono 676 pacjentów, których podzielono na trzy grupy: u 286 osób stwierdzono anhedonię, 340 nie miało anhedonii, a 50 osób było zdrowych.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Większość pacjentów (86%) przyjmowało dodatkowo inne leki poza leczeniem przeciw parkinsonizmowi, w tym antydepresanty. Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem wyniku uzyskanego w skali SHAPS-D, która służy do oceny anhedonii. Za pomocą skali SHAPS-D ocenia się deklarowane przez pacjenta odczucie przyjemności w ciągu ostatnich kilku dni. Nie stwierdzono również żadnej korelacji pomiędzy wiekiem osób badanych a wynikiem uzyskanym w skali SHAPS-D. Łącznie 31% pacjentów z chorobą Parkinsona nie miało depresji, 47% cierpiało na depresję umiarkowaną, natomiast 22% cierpiało na ciężką postać depresji. Korelacja pomiędzy wynikiem uzyskanym w skali SHAPS-D, a występowaniem choroby Parkinsona wynosiła 0,39 (p<0,000) [51].</p> <p>W badaniu anhedonia występowała u 45,7% (n=627) pacjentów, natomiast w grupie pacjentów, u których stwierdzono depresję, występowanie anhedonii obserwowano w przypadku 79,7% osób (n=138). Wynik uzyskany w skali SHAPS pomiędzy T1 a T2 zmniejszył się z 2,50 do 0,72. Wśród pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją (n=148) częstotliwość anhedonii zmniejszyła się z 74,3% do 45,3% w okresie obserwacji wynoszącym 9 tygodni. Częstość występowania depresji wśród pacjentów z</p>	<p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem występowania anhedonii.</p>

chorobą Parkinsona zmniejszyła się z 34,6% do 18,3% w okresie obserwacji wynoszącym 9 tygodni [52].	
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA	
Z powodu działań niepożądanych z leczenia zrezygnowało 3,5% pacjentów [52].	
Fedorova i wsp. 2007 [53]	
<p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu wśród osób z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. W badaniu wzięło udział 30 osób, których średnia wieku wynosiła 62 lata. Wszyscy pacjenci równocześnie przyjmowali lewodopę w średniej dawce 667,8 mg/dzień. Pramipeksol podawano w dawce rosnącej od 0,375-4,5 mg/dzień.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wynik uzyskany przez pacjentów w skali UPDRS zmniejszył się o 16% (z 71,1 do 60,1 punktów), natomiast wynik uzyskany w skali H&Y zmniejszył się o 10,3% (z 2,9 do 2,6 punktu) w skutek leczenia pramipeksolem. Funkcje ruchowe pacjentów zwiększyły się o 13% (z 26,9 do 30,4 punktów). Stwierdzono również istotne zmniejszenie hipokinezji (o 58%), drżenia (o 29%), sztywności (o 28%) oraz wzrost jakości życia pacjentów (o 20%). Dawka lewodopy w 8. tygodniu leczenia została zmniejszona średnio o 13%. Zaobserwowano również poprawę w odniesieniu do nasilenia dyskinez (o 33%) oraz poprawę pamięci logicznej (o 34%) i wizualnej (o 20%) u badanych pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 13% pacjentów wystąpiły objawy gastroenterologiczne, a u 3% pacjentów - senność.</p>	<p>Leczenie pramipeksolem można uznać za terapię skuteczną i cechującą się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p>
Badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; agonista dopaminy » pramipeksol	
Takahashi 2008 [49]	
<p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nagłej lub stopniowej zmiany leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona z terapii sporyszowymi agonistami dopaminy na leczenie pramipeksolem. W badaniu wzięło udział 59 pacjentów, których średnia wieku wynosiła 66 lat. Wcześniej leczeni byli kabergoliną, bromokryptyną lub pergolidyną. Pacjentów podzielono na dwie grupy: 27 chorych było przełączanych szybko do leczenia pramipeksolem (grupa I), a 32 chorych – stopniowo (grupa II). Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po 12 tygodniach zaobserwowano istotną poprawę stanu zdrowia ocenianą za pomocą skali UPDRS. Wynik uzyskany w skali UPDRS zmniejszył się o 43,7% u chorych przełączonych z bromokryptyny (5 mg/dzień), o 21,7% u chorych przełączonych z kabergoliny (1 mg/dzień) oraz o 34,5% u chorych przełączonych z pregolidyny (0,25 mg/dzień) na leczenie pramipeksolem.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Spośród 48 pacjentów u 14 (29,2%) odnotowano wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej występowały: dyskinezy (8,3%, n=4) i halucynacje (6,3%, n=3). Z badania wycofało się 5 pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych było wyższe w grupie I (szybka zmiana terapii) niż w grupie II (stopniowa zmiana terapii).</p>	<p>Leczenie pramipeksolem osób z chorobą Parkinsona jest skuteczne i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane częściej występują u pacjentów, którzy są szybko przełączani na leczenie pramipeksolem.</p>

Badanie przekrojowe	
Morita i wsp., 2011 [54]	
<p>Celem badania była ocena związku pomiędzy występowaniem zmęczenia a stosowaniem leków wykorzystywanych w terapii choroby Parkinsona. Do badania przyjęto 411 pacjentów, z czego 61 osób zostało wykluczonych z powodu wystąpienia demencji bądź nasilenia objawów choroby. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa pierwsza (n=195) obejmowała pacjentów w I i II stadium zaawansowania w skali H&Y, grupa druga (n=155) uwzględniała pacjentów w III-V stadium zaawansowania choroby według skali H&Y.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA/PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Osoby, u których nie występowało zmęczenie częściej stosowały pramipeksol, natomiast u chorych leczonych pramipeksolem obserwowano zmniejszenie częstości występowania zmęczenia. Wykazano również, że zmęczenie było istotnie powiązane z administracją pramipeksolu (OR=5,23; 95%CI: 1,47; 18,63). Innym czynnikiem istotnie wpływającym na zmęczenie było występowanie depresji oceniane za pomocą skali SDS (ang. <i>Zung Self-Rating Depression Scale</i>).</p>	<p>Stosowanie pramipeksolu wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zmęczenia.</p>

Dodatkowo, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 5 randomizowanych badań klinicznych, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy klinicznej; [42], [43], [44], [45], [55]. Najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Analiza wyników i wniosków z randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa pramipeksolu stosowanego u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
pramipeksol vs pramipeksol [różny schemat podawania, preparaty o różnym sposobie uwalniania]	
Schapira 2013 [42]	
<p>Celem badania była ocena efektywności klinicznej oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem pramipeksolem (monoterapia) u osób dorosłych z rozpoznaniem choroby Parkinsona. Remisje choroby definiowano jako spadek wyniku uzyskanego w skali UPDRS. W pierwszej części badania wzięło udział 535 pacjentów w wieku 30–79 lat, z czego 261 osób przyjmowało pramipeksol w dawce 1,5 mg dziennie, a 274 osoby przyjmowały placebo (po 9 miesiącach, rozpoczęto u nich terapię pramipeksolem). W analizie <i>post-hoc</i>, przeprowadzonej po 15 miesiącach badania, wzięło udział 411 pacjentów.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W grupie 535 pacjentów okres obserwacji wynosił średnio 10 miesięcy (6-15 miesięcy). Pierwsza grupa pacjentów (N=261) przyjmowała pramipeksol od początku trwania badania, natomiast w drugiej grupie (N=274) najpierw podawano placebo, a po 9 miesiącach pramipeksol. Pomiędzy 6 a 9 miesiącem badania, w grupie pacjentów, którzy przyjmowali pramipeksol od początku badania obserwowano obniżenie punktacji uzyskanej w skali czynności ruchowych UPDRS o 0,5 punktu natomiast w grupie przyjmującej placebo obserwowano wzrost wyniku uzyskiwanego w skali UPDRS o 4,3 punktu (MD=-4,8; 95% CI: -6,3; -3,2). W 15 miesiącu</p>	<p>W wyniku badania nie wykazano dużych różnic w zakresie obniżenia wyniku uzyskanego w skali UPDRS wśród pacjentów przyjmujących pramipeksol w porównaniu do grupy</p>

<p>badania, w grupie przyjmującej pramipeksol średni wynik uzyskany w skali UPDRS wynosił 24,5 punkty, a w grupie przyjmującej placebo przez pierwsze 9 miesięcy, 24,9 punktu. W analizie post-hoc wzięło udział 411 pacjentów, z czego 228 osób (grupa pierwsza) uzyskało na początku badania wynik mniejszy niż 25 punktów w skali UPDRS, a u 183 osób (grupa druga) odnotowano wynik równy co najmniej 25 punktów w skali UPDRS. Po 15-miesięcznej obserwacji w grupie pierwszej zaobserwowano wzrost punktacji uzyskanej w skali UPDRS o 1,8 w przypadku pacjentów przyjmujący pramipeksol i 2,8 w przypadku chorych przyjmujących najpierw placebo (MD=-1,1; 95% CI: -3,0; 0,9). W drugiej grupie obserwowano obniżenie punktacji uzyskanej w skali UPDRS o 1,9 punktu w przypadku pacjentów przyjmujący pramipeksol i o 2,3 punktu w przypadku pacjentów przyjmujących najpierw placebo.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach. W grupie przyjmującej pramipeksol 35 osób (13%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W grupie chorych, którzy najpierw przyjmowali placebo, już po wdrożeniu leczenia pramipeksolem leczenie przerwało 13 (6%) pacjentów. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa w grupie przyjmującej pramipeksol w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.</p>	<p>przyjmującej placebo a później pramipeksol. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach.</p>
Mizuno 2012 [43]	
<p>Celem badania było porównanie skuteczności, profilu bezpieczeństwa, tolerancji oraz stężenia w osoczu pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu oraz pramipeksolu o natychmiastowym uwalnianiu wśród pacjentów z chorobą Parkinsona oraz zbadanie efektu nocnego przełączenia pacjentów leczonych pramipeksolem o natychmiastowym uwalnianiu do grupy pacjentów leczonych pramipeksolem o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku chorych leczonych jednocześnie lewodopą. W badaniu wzięło udział 112 pacjentów, których średnia wieku wynosiła 67,5 lat. 56 pacjentów przyjmowało pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu oraz 56 – pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Pacjenci przyjmowali lek w dawkach rosnących: od 0,25 mg/dzień do 4,5 mg na dzień przez 4 tygodnie. Pacjenci, którzy ukończyli podwójnie zaślepioną fazę badania, rozpoczęli przyjmowanie pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu w trakcie otwartej fazy badania.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po 12 tygodniach leczenia nastąpiła poprawa wyniku uzyskanego w skali UPDRS o 13,6 punktu (95%CI: -16,1; -11,0) w przypadku grupy przyjmującej pramipeksol o przedłużonym działaniu (grupa I) oraz o 13,3 punktu (95%CI: -15,9; -10,8) w przypadku grupy przyjmującej pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu (grupa II). Czas trwania stanu „off” podczas czuwania zmniejszył się o 5,8% (95%CI: -10,5; -1,0) dla grupy pierwszej oraz o 7,8% (95%CI: -12,5; -3,0) dla grupy drugiej. Czas ten zmniejszył się średnio o 0,9 godziny (95%CI: -1,6; -0,2) dla grupy pierwszej oraz o 1,3 (95%CI: -2,0; -0,5) dla grupy drugiej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia wyniku uzyskanego w skali UPDRS pomiędzy analizowanymi grupami. Zmniejszenie wyniku uzyskanego w skali UPDRS względem wartości początkowych obserwowano średnio u 78,6% (n=44) pacjentów w grupie pierwszej, oraz u 82,1% (n=46) pacjentów w grupie drugiej, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Po 16 tygodniach badania (faza otwarta badania), odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja wyniku uzyskanego w skali UPDRS wynosił 74,5% w przypadku osób, które przyjmowały pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu podczas podwójnie zaślepionej fazy badania oraz w przypadku 75,5% osób, które przyjmowały pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu podczas podwójnie zaślepionej fazy badania. Stężenie pramipeksolu w osoczu było podobne w obu grupach.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności i bezpieczeństwie pomiędzy grupami. Lek o przedłużonym i natychmiastowym uwalnianiu jest skuteczny i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>

<p>Przynajmniej jedno działanie niepożądane odnotowano w przypadku 47 pacjentów z grupie pierwszej i 47 pacjentów w grupie drugiej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w grupie pierwszej były: senność (25%), zawroty głowy (14,3%) oraz nudności (12,5%). Natomiast w grupie drugiej, najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: senność (32,1%), nudności (14,3%) oraz zaparcia (14,3%). Nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką leku a wstępowaniem działań niepożądanych. Większość działań niepożądanych w obu grupach miało charakter od łagodnego do umiarkowanego.</p>	
Schapira 2013 [44]	
<p>Celem badania była ocena wygody stosowania pramipeksolu przez pacjentów z chorobą Parkinsona w zależności od częstości przyjmowania leku: raz czy trzy razy dziennie. Wśród pacjentów biorących udział w 3 badaniach klinicznych (dwa badania dotyczące chorych z wczesną postacią choroby Parkinsona, a jedno dotyczące chorych w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona) przeprowadzono badanie kwestionariuszowe dotyczące wygody stosowania pramipeksolu w zależności od schematu dawkowania.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Z 374 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium aż 94,4% chorych preferowało przyjmowanie pramipeksolu raz dziennie, z czego 72,2% chorych przyjmowanie leku raz dziennie uważało za o wiele bardziej wygodne, a 27,8% za bardziej wygodne. Natomiast 2,7% pacjentów preferowało przyjmowanie pramipeksolu trzy razy dziennie, a dla 2,9% pacjentów częstość przyjmowania leku w ciągu doby nie miała znaczenia. Z 334 pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium 88,9% chorych preferowało przyjmowanie pramipeksolu raz dziennie, z czego 59,5% chorych przyjmowanie leku raz dziennie uważało za o wiele bardziej wygodne, a 40,1% za bardziej wygodne. Natomiast 5,7% pacjentów preferowało przyjmowanie pramipeksolu trzy razy dziennie, a dla 5,4% pacjentów częstość przyjmowania leku w ciągu doby nie miała znaczenia.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Wśród 511 pacjentów z umiarkowaną postacią choroby Parkinsona, u 420 wystąpiły działania niepożądane, w tym 74 poważne działania niepożądane i 8 zgonów (z czego żaden z nich nie był związany z leczeniem). Wśród 391 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona, u 324 osób wystąpiły działania niepożądane, w tym 39 poważnych działań niepożądanych i 4 zgony (z czego żaden z nich nie był związany z leczeniem).</p>	<p>Leczenie umiarkowanej i zaawansowanej postaci choroby Parkinsona za pomocą agonistów dopaminy jest efektywne klinicznie oraz o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>
agonista dopaminy + pramipeksol vs agonista dopaminy » pramipeksol	
Utsumi 2013 [45]	
<p>Celem badania była ocena wpływu pramipeksolu na redukcję dyskinezy wywołanej terapią lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona. W badaniu wzięło udział 34 pacjentów w wieku 20 lat i powyżej. Zostali oni podzieleni na dwie grupy: w pierwszej (18 osób) pramipeksol został włączony do aktualnego leczenia w dawkach – 0,5 mg/dzień w pierwszym tygodniu leczenia, 0,75 mg/dzień w drugim tygodniu leczenia, 1 mg/dzień w trzecim tygodniu leczenia i 1,5 mg/dzień w czwartym tygodniu leczenia. W grupie drugiej, dawkę aktualnie stosowanego leku (bromokryptyna, pergolid lub kabergolina) pomniejszono o połowę a pramipeksol został włączony w dawce odpowiadającej dawce zmniejszonej. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Efektywność kliniczna oceniana była poprzez zmianę wyniku uzyskanego w skali oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (CAPSIT, ang. <i>Core</i></p>	<p>Wyniki badania wskazują na to, że terapia pramipeksolem jest skuteczna w redukcji dyskinez wywołanych lewodopą. Leczenie ma akceptowalny profil</p>

Assessment Program for Surgical Interventional Therapies) oraz zmianę wyniku uzyskanego w skali UPDRS. Po 24 tygodniach wynik w skali CAPSIT zmniejszył się istotnie w całej grupie badanej. W grupie pierwszej wynik w skali CAPSIT zmniejszył się istotnie po 4 tygodniach badania, natomiast po 24 tygodniach nie wykazano istotnych zmian od wartości początkowej. W grupie drugiej wynik uzyskany w skali CAPSIT również zmniejszył się istotnie po 4 tygodniach względem wartości początkowej i utrzymywał się do 24 tygodnia badania. W całej grupie badanej po 24 tygodniach nie wykazano istotnych statystycznie zmiany w wynikach uzyskanych w skali UPDRS, natomiast istotny spadek wyniku uzyskanego w skali UPDRS obserwowano w przypadku grupy pierwszej.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Działania niepożądane wystąpiły łącznie u trzech pacjentów (8,8%) w tym u dwóch z grupy pierwszej (11,1%) i u jednego z grupy drugiej (6,3%). W grupie pierwszej było to nasilenie objawów dyskinezy u obu pacjentów. To działanie niepożądane uznano za związane z leczeniem pramipeksolem. Natomiast u trzeciego pacjenta obserwowano wydłużenie czasu trwania stanów „off”.

bezpieczeństwa.

pramipeksol vs placebo (vs inny agonista dopaminy) w dawce pojedynczej (jednorazowej)

Navan i wsp. 2003 [55]

Celem tego badania było porównanie wpływu pojedynczej doustnej dawki pramipeksolu, pergolidu lub placebo na drżenie i funkcje ruchowe u osób z chorobą Parkinsona. W badaniu wzięło udział 10 pacjentów. Przyjęli oni pramipeksol w pojedynczej dawce 500 µg, pergolid w dawce 500 µg i placebo.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu drżenia pomiędzy stosowaniem pramipeksolu a pergolidu (SD=-0,21; 95%CI: -0,98; 0,57). Wykazano jednak istotną statystycznie różnicę pomiędzy lekami a placebo (SD=0,82; 95%CI: 0,06; 1,58 dla pramipeksolu, SD=1,02; 95%CI: 0,27; 1,77 dla pergolidu). Pomiędzy analizowanymi lekami nie było również istotnych statystycznie różnic w zakresie zmian nasilenia drżenia po 4 godzinach od podania leków. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie wyniku uzyskanego w skali UPDRS III tj. odnośnie zmian nasilenia objawów motorycznych.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Nudności zwykle pojawiały się w godzinę po podaniu leku i trwały od 1 do 1,5 godziny. Częściej występowały one w przypadku podania pergolidu niż pramipeksolu czy placebo. Po podaniu pramipeksolu u jednej osoby wystąpiły nudności, a u 8 - senność. W przypadku stosowania pergolidu, nudności wystąpiły u 9 osób, wymioty u 6 a senność u wszystkich 10 pacjentów.

Pramipeksol jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż pergolida oraz o porównywalnej efektywności klinicznej.

15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNISKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 16 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania pramipeksou w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona. Odnaleziono:

- 13 przeglądów systematycznych z metaanalizą [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [78], [79], [80], [81], [82], [83],
- 3 przeglądy systematyczne bez metaanalizy [77], [84], [85].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 9.2. niniejszego opracowania.

Tabela 109. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych włączonych do analizy klinicznej.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przegląd systematyczny bez metaanalizy				
Piedad i wsp., 2012 [77]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena częstości występowania dyskinez u pacjentów z chorobą Parkinsona w trakcie leczenia pramipeksolem.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol vs placebo, pramipeksol vs lewodopa,</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, EMBASE i PsycInfo.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne dotyczące zastosowania pramipeksolu w leczeniu choroby Parkinsona, w których oceniano częstość występowania dyskinez.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Lieberman i wsp. 1997 [16], Pinter i wsp. 1999 [15], Wong i wsp. 2003 [9], Moller i wsp. 2005 [17], Parkinson Study Group 2004 [19], Shannon i wsp. 1997 [4], Wermuth i wsp. 1998</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 22 badania kliniczne, z czego większość dotyczyła porównania pramipeksolu względem placebo.</p> <p>W wyniku analizy stwierdzono, że częstość występowania dyskinez wynosiła 7,0-61,3% w grupie przyjmującej pramipeksol, natomiast w grupie przyjmującej placebo częstość ta wynosiła 3,0-40,8%. W porównaniu z bromokryptyną stwierdzono, że u leczonych pramipeksolem dyskinezy występują prawie dwukrotnie częściej. W jednym z badań porównujących stosowanie pramipeksolu z pergolidem pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania dyskinez. Jednak w innym badaniu wykazano, że dyskinezy występują częściej w przypadku leczenia pergolidem niż w przypadku leczenia</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [77], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona, z wyjątkiem badań: Navan i wsp.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	pramipeksol vs bromokryptyna, pramipeksol vs pregolid.	[12], Pogarell i wsp. 2002 [8], Hubble i wsp. 1995 [2], Navan i wsp. 2003 [10], Navan i wsp. 2005, Holloway i wsp. 2000 [34], Hauser i wsp. 2010 [5], Guttman i wsp. 1997 [13], Mizuno i wsp. 2003 [14], Poewe i wsp. 2007 [18], Kleburtz i wsp. 1997 [7], Barone i wsp. 2010 [11], Rascol i wsp. 2010, Parkinson Study Group 2007 [19], Brodsky i wsp. 2010 [108].	pramipeksolem: 37,5% vs 33,3%. Natomiast w porównaniu pramipeksolu z lewodopą stwierdzono, że dyskinezy występują częściej u pacjentów leczonych lewodopą (30,7% vs 9,9%; HR=0,33; 95%CI: 0,18; 0,60). Dyskinezy występują częściej podczas stosowania pramipeksolu w porównaniu do placebo, jednak w porównaniu do lewodopy zastosowanie pramipeksolu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia dyskinez.	2005 (nie dotyczyło porównania pramipeksolu z wybranymi komparatorami), Rascol i wsp. 2010 (dotyczyło stosowania pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu).
Martinez-Martin i wsp., 2009 [84]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu terapii agonistami dopaminy na jakość życia pacjentów (ang. <i>Health-related Quality of Life</i>; HRQoL).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> agoniści dopaminy, w tym: pramipeksol, kabergolina, apomorfina, ropinirol, rotygotyna, bromokryptyna, pergolid.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i>, do 30 czerwca 2009 roku.</p> <p>Wykorzystano słowa kluczowe: <i>Parkinson's disease (AND) quality of life (AND) dopamine agonists (OR) apomorphine/ bromocriptine/ cabergoline/ dihydroergocryptine/ lisuride/ pergolide/ pramipexole/ ropinirole/ rotigotine.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne opublikowane w języku angielskim, hiszpańskim, francuskim lub włoskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> do przeglądu włączono ostatecznie 18 badań klinicznych (spośród zidentyfikowanych 28 artykułów) dotyczących siedmiu agonistów</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono łącznie 18 badań klinicznych, w których liczba pacjentów wynosiła od 4 do 506, a okres obserwacji – od 1,5 do 48 miesięcy. Odnalezione badania klasyfikowane były w zależności od poziomu dowodów naukowych na stopnie: I, Ib, II, III (np. poziom I: badania RCT, minimalna liczba pacjentów - 30 osób w każdej grupie, minimalny okres obserwacji - 3 miesiące; poziom IB: badania RCT, liczba pacjentów bliska 30 w każdej grupie lub <30 pacjentów w grupie kontrolnej).</p> <p><u>Najważniejsze wyniki przeglądu z zakresu wpływu pramipeksolu na jakość życia pacjentów z chorobą Parkinsona.</u></p> <p>1. istnieją dowody naukowe o najwyższym (I) stopniu wiarygodności wskazujące, że pramipeksol w terapii skojarzonej jest skuteczny w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocenianej za pomocą skal/kwestionariuszy EQ-5D, PDQ-39) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy u pacjentów z fluktuacjami motorycznymi</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badania, które zostały włączone do przeglądu systematycznego [84].</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>dopaminy. Największa liczba badań dotyczyła zastosowania pramipeksolu (n=8), a następnie: karbergoliny (n=4), apomorfiny (n=2), ropinirolu (n=2), rotygotyny (n=2), bromokryptyny (n=1) oraz pergolidu (n=1). Sześć badań przeprowadzonych było z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, 5 badań kontrolowanych z grupą placebo oraz 10 badań porównawczych</p> <p>Badania kliniczne dotyczące zastosowania pramipeksolu: Holloway i wsp. 2004 [34], Noyes i wsp. 2006, Guttman 1997 [13], PSG 2000 [33], Barone i wsp., 2006, Fedorova 2007 [53], PSG 2007, Poewe i wsp. 2007 [18].</p>	<p>typu <i>wearing-off</i> [13], [18].</p> <p>2. istnieją dowody naukowe o najwyższym (I) stopniu wiarygodności wskazujące, że pramipeksol stosowany jako leczenie początkowe nie wykazuje skuteczności w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata [33]. Faza przedłużonego leczenia [34] w ramach ww. badania [33] wskazała jednak na niejednoznaczne wyniki, podobnie jak wyniki analizy <i>post-hoc</i> [Noyes 2006]</p> <p>3. istnieją dowody naukowe o najwyższym (I) stopniu wiarygodności wskazujące, że pramipeksol jest skuteczny w zakresie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36) w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące u pacjentów stosujących stałe dawki lewodopy, nie wykazujących fluktuacji motorycznych i dyskinez, z rozpoznaniem depresji [Barone 2006].</p>	
Crispo i wsp., 2014 [85]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena częstości występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych w wyniku stosowania pramipeksolu u pacjentów z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u></p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL, PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE</i> oraz <i>CENTRAL</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim lub francuskim, do których włączono >10 pacjentów z chorobą Parkinsona i ilościową syntezą danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 3 732 publikacje. Po usunięciu duplikatów, 2 800 artykułów poddanych zostało ocenie pod kątem przydatności do przeglądu. Wstępne wyniki analizy sugerują, że stosowanie pramipeksolu może wiązać się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym, w szczególności niewydolności serca oraz hipotencji ortostatycznej.</p> <p>Autorzy opracowania podkreślili, że wszystkie wyniki oraz ich interpretacja zostanie przedstawiona i dokładnie omówiona.</p>	Opracowanie dostępne jest aktualnie (wrzesień 2014) tylko w postaci abstraktu.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	pramipeksol.			
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
Thorlund i wsp., 2014 [70]	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności pramipeksolu, ropinirolu i rotygoty w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym i zaawansowanym stadium.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol, ropinirol, rotygoty, lewodopa + inhibitory dekarboksylazy.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT dotyczące dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem, ropinirolem, rotygoty, lewodopą i inhibitorami dekarboksylazy, bromokryptyną, kabergoliną, pirybedylem lub pergolidem, których skuteczność oceniano za pomocą skali UPDRS.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Parkinson Study Group 2000 [33], Shannon i wsp. 1997 [4], Barone i wsp. 2010 [11], Wong i wsp. 2003 [9], Kieburtz i wsp. 2011 [7], Thomas i wsp. 2006 [1], Poewe i wsp. 2011 [6], Sampaio i wsp. 2011, Hauser i wsp. 2010 [5], Navan i wsp. 2003 [10], Poewe i wsp. 2007 [18], Pinter i wsp. 1999 [15], Schapira i wsp. 2011 [20], Mizuno i wsp. 2003 [14], Lieberman i wsp. 1997 [16], Guttman i wsp. 1997 [13], Möller i wsp. 2005 [17], Rektorová i wsp. 2003, Wermuth i</p>	<p>W ramach opracowania przeprowadzono dwie, oparte na modelu bayesowskim metaanalizy sieciowe, oddzielnie dla choroby Parkinsona we wczesnym i zaawansowanym stadium oraz dla dwóch okresów obserwacji: krótszego wynoszącego 11–16 tygodni oraz dłuższego wynoszącego 24–28 tygodni.</p> <p>W przypadku metaanalizy odnoszącej się do efektów leczenia choroby Parkinsona we wczesnym stadium zaawansowania włączono 23 badania, natomiast metaanaliza dotycząca zaawansowanej postaci Parkinsona obejmowała 22 badania kliniczne.</p> <p>Na podstawie wyników uzyskanych z badań dotyczących wczesnego stadium choroby Parkinsona stwierdzono, że pramipeksol jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż placebo w zakresie uzyskania poprawy w wykonywaniu czynności dnia codziennego w okresie obserwacji 11-16 tygodni. Natomiast w przypadku ropinirolu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do placebo w przypadku tego punktu końcowego. Z kolei w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych za pomocą skali UPDRS III oraz UPDRS II + III zarówno pramipeksol jak i ropinirol wykazywały istotną statystycznie większą skuteczność niż placebo. Natomiast na podstawie badań dotyczących leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona również stwierdzono, że pramipeksol i ropinirol były istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż placebo w</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [70], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona, z wyjątkiem badań: Sampaio i wsp. 2011, Rektorová i wsp. 2003 ponieważ nie dotyczyły porównania pramipeksolu z wybranymi komparatorami, Watts i wsp. 2010 ponieważ dotyczyło porównania stosowania ropinirolu o przedłużonym</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>wsp. 1998 [12], - z zastosowaniem ropinirolu: Giladi i wsp. 2007 [25], Rascol i wsp. 2000 [36], Singer i wsp. 2007 [26], Watts i wsp. 2010, Thomas i wsp. 2006 [1], Brooks i wsp. 1998 [24], Whone i wsp. 2003 [38], Korczyn i wsp. 1999 [110], Adler i wsp. 1997 [22], Poewe i wsp. 2007 [18], Lieberman i wsp. 1998 [28], Mizuno i wsp. 2007 [29], Pahwa i wsp. 2007, Barone i wsp. 2007 [30], Im i wsp. 2003 [39], Brunt i wsp. 2002 [40], Rascol i wsp. 1996 [27].</p>	<p>zakresie zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych za pomocą skali UPDRS II oraz UPDRS III, a także czasu trwania stanów „off” w okresie obserwacji wynoszącym 24-28 tygodni. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała porównywalną skuteczność pramipeksolu i ropinirolu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona zarówno we wczesnym jak i w zaawansowanym stadium choroby.</p>	<p>uwalnianiu względem lewodopy oraz badania Pahwa i wsp. 2007 ponieważ dotyczyło ono stosowania ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu.</p>
<p>Inzelberg i wsp., 2003 [71]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie efektywności leczenia wczesnej postaci choroby Parkinsona agonistami dopaminy względem leczenia lewodopą. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z wczesną postacią choroby Parkinsona. <u>Interwencje:</u> pramipeksol vs lewodopa, kabergolina vs lewodopa, ropinirol vs lewodopa.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>MEDLINE</i> (w okresie od 1993 roku do lutego 2003 roku) <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z podwójnie ślełą próbą, opublikowane w języku angielskim <u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Parkinson Study Group 2000 [33], - z zastosowaniem ropinirolu: Rascol i wsp. 2000 [36].</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 3 badania kliniczne RCT, z czego jedno dotyczyło porównania pramipeksolu z lewodopą (wzięło w nim udział 376 pacjentów). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano występowanie trzech typów powikłań motorycznych (zjawisko wyczerpania dawki - „wearing off”, dyskinezy, zjawisko przełączania „on-off”). Wystąpiły one wśród 28% pacjentów leczonych pramipeksolem oraz wśród 51% pacjentów leczonych lewodopą, a obserwowana różnica była istotna statystycznie na korzyść terapii pramipeksolem ($p < 0,001$). Większość działań niepożądanych występowała z podobną częstością w obu grupach. Jednak u większej liczby pacjentów leczonych pramipeksolem niż lewodopą wystąpiły: senność (32% vs 17%, OR= 2,29; 95% CI: 1,33; 3,94), omamy (9% vs 3%, OR= 2,96; 95% CI: 1,04; 8,45) i obrzęki (18% vs 8%, OR= 4,09; 95% CI: 1,61; 10,41). Dyskinezy częściej występowały w przypadku stosowania lewodopy</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [71], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			<p>w porównaniu do wszystkich analizowanych agonistów dopaminy ($p < 0,01$), a w szczególności w porównaniu do ropinirolu i pramipeksolu ($p < 0,0001$). W odniesieniu do wystąpienia dyskinez iloraz szans dla pramipeksolu względem lewodopy wynosił $OR = 0,25$; 95% CI: 0,13; 0,47. W przypadku stosowania lewodopy w porównaniu z pramipeksem nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z badań ($OR = 1,24$; 95% CI: 0,64; 2,39).</p> <p>Na podstawie raportowanych wyników można stwierdzić, że pramipeksol jest lekiem efektywnym i bezpiecznym.</p>	
<p>Clarke i wsp., 2000 [72]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pramipeksolu jako terapii uzupełniającej u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których funkcje ruchowe zostały ustabilizowane za pomocą lewodopy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol vs placebo.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT porównujące leczenie pramipeksem do placebo, pacjenci w każdym wieku, z idiopatyczną chorobą Parkinsona, u których wcześniej stosowano leczenie lewodopą.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Guttman 1997 [13], Lieberman 1997 [16], Pinter 1999 [15], Wermuth i wsp. 1998 [12].</p>	<p>Do analizy włączono 4 badania RCT, w których wzięło udział w sumie 669 pacjentów.</p> <p>W wyniku badania stwierdzono, że mimo braku istotności statystycznej, dyskineza była działaniem niepożądanym związanym z stosowaniem pramipeksolu. Dawka lewodopy, w skutek stosowania pramipeksolu została zmniejszona średnio o 115 mg (95%CI: 86,64; 143,01). Redukcja czasu trwania stanu wyłączenia u osób leczonych pramipeksem wynosiła średnio 1,77 godziny (95%CI: 1,21; 2,34). W porównaniu do placebo halucynacje występowały ponad dwa razy częściej wśród osób, u których stosowany był pramipeksol ($OR = 2,63$; 95%CI: 1,61; 4,32). W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.</p> <p>Pramipeksol jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. W przypadku częstości występowania większości działań niepożądanych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pramipeksem a placebo.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [72], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Leentjens i wsp., 2009 [73]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu pramipeksolu na nastrój oraz objawy motywacyjne u pacjentów z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol vs placebo.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, podwójnie zaślepione, dotyczące porównania pramipeksolu względem placebo, punkt końcowe oceniane za pomocą skali UPDRS.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Lieberman 1997 [16], Wermuth 1998 [12], Pinter 1999 [15], Guttman 1997 [13], Parkinson Study group 1997 [3], Moller 2005 [17].</p>	<p>Do metaanalizy włączono 7 badań RCT (w tym jedno badanie nieopublikowane), w których wzięło udział łącznie 1 296 pacjentów. Nastrój badano u 480 pacjentów, którzy uzyskali wynik >0 punktów w skali UPDRS III. Na podstawie badania stwierdzono, że wśród pacjentów leczonych pramipeksolem stan depresyjny poprawił się u 64,7% pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej placebo u 43,4% pacjentów. Pogorszenie stanu depresyjnego obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych pramipeksolem oraz u 5,9% pacjentów leczonych placebo (OR=0,38; 95%CI: 0,13; 1,08).</p> <p>Objawy motywacyjne badano u 570 pacjentów, którzy mieli >0 punktów w skali UPDRS IV. W wyniku badania stwierdzono, że motywacja uległa poprawie u 63,2% pacjentów leczonych pramipeksolem oraz u 45% pacjentów przyjmujących placebo (OR=2,06; 95%CI: 1,60; 3,35). Pogorszenie motywacji nastąpiło u 11,8% pacjentów przyjmujących pramipeksol, oraz u 4,9% pacjentów przyjmujących placebo (OR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,67).</p> <p>Pramipeksol pozytywnie wpływa na zmniejszenie depresji oraz zwiększenie motywacji u pacjentów z chorobą Parkinsona.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [73], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.</p>
Talati i wsp., 2009 [74]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii agonistami dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>MEDLINE, Embase, CINAHL, Web of Science, Cochrane Database</i> (w okresie od stycznia 1990 roku do lipca 2007 roku)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT kontrolowane placebo, dotyczące zastosowania agonistów dopaminy w leczeniu pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.</p>	<p>W metaanalizie uwzględniono 15 badań klinicznych RCT (łącznie 4391 pacjentów). Wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD).</p> <p>Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że w porównaniu do placebo, zastosowanie agonistów dopaminy (AD) wiązało się ze: zmniejszeniem nasilenia objawów choroby mierzonych za pomocą skali UPDRS (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>) (WMD= -2,2; 95%CI: -2,64; 1,76 dla</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [74], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>zaawansowaną chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>pramipeksol + lewodopa vs placebo, ropinirol + lewodopa vs placebo, sumanirol + lewodopa vs placebo, piribedyl + lewodopa vs placebo, rotygotyna + lewodopa vs placebo, pergolid + lewodopa vs placebo, kabergolina + lewodopa vs placebo, bromokryptyna + lewodopa vs placebo.</p>	<p><u>Badania włączone:</u></p> <p>- z zastosowaniem pramipeksolu: Guttman i wsp. 1997 [13], Pinter i wsp. 1999 [15], Lieberman i wsp. 1997 [16], Pogarell i wsp. 2002 [8], Mizuno i wsp. 2003 [14], Wong i wsp. 2003 [9], Poewe i wsp. 2007 [6], Moller i wsp. 2005 [17],</p> <p>- z zastosowaniem ropinirolu: Pahwa i wsp. 2007, Mizuno i wsp. 2007 [29],</p> <p>- z zastosowaniem piribedylu: Ziegler i wsp. 2003 [32].</p>	<p>wszystkich DA, WMD= -2,60; 95% CI: -3,08;-2,13 dla pramipeksolu) oraz polepszenia funkcji ruchowych (WMD= -5,56; 95%CI: -6,82; -4,31 dla wszystkich DA, WMD= -6,90; 95% CI: -8,33; -5,46 dla pramipeksolu).</p> <p>W przypadku stosowania agonistów dopaminy, częstość występowania dyskinezy i halucynacji była wyższa niż w grupach kontrolnych przyjmujących placebo (dla pramipeksolu - odpowiednio OR= 2,77; 95% CI: 2,10; 3,67 oraz OR= 3,21; 95% CI: 1,9; 5,44).</p>	<p>komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona, z wyjątkiem badania Pahwa i wsp. 2007, ponieważ dotyczyło ono stosowania ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu.</p>
<p>Stowe i wsp., 2011 [75]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>ocena korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem agonistów dopaminy w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, u których występują powikłania ruchowe.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p> <p>dorośli z chorobą</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u></p> <p><i>Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, Web of Science</i> (w okresie od 1966 roku do czerwca 2010 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>badania RCT, kontrolowane placebo, obejmujące pacjentów w późnym stadium choroby Parkinsona dotyczące leczenia z wykorzystaniem agonistów dopaminy, inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (COMTIs) lub inhibitorów monoaminooksydazy typu B (MAOBIs), jako</p>	<p>W metaanalizie uwzględniono 45 badań klinicznych RCT (łącznie 9000 pacjentów). Wyniki metaanalizy wskazują na to, że podczas leczenia agonistami dopaminy (w porównaniu do placebo) u pacjentów z chorobą Parkinsona istnieje większe ryzyko wystąpienia dyskinezy. Leczenie agonistami dopaminy jest bardziej skuteczne od leczenia inhibitorami katecholo-O-metylotransferazy i inhibitorami monoaminooksydazy typu B. Stosowanie pramipeksolu wiązało się z większą poprawą wskaźnika UDPRS w porównaniu do ropinirolu, rotygoryny i kabergoliny (p= 0,004). Ryzyko wystąpienia dyskinezy było mniejsze w przypadku stosowania pramipeksolu w porównaniu do pergolidu i ropinirolu (p=0,005).</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [75], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona, z wyjątkiem</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> agoniści dopaminy (AD)+lewodopa vs placebo+lewodopa, COMTIs + lewodopa vs placebo+lewodopa, MAOIBs + lewodopa vs placebo+lewodopa.</p>	<p>leczenia uzupełniającego terapię lewodopą.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Pinter i wsp. 1999 [15], Poewe i wsp. 2007 [18], Wermuth i wsp. 1998 [12], Liebermann i wsp. 1997 [16], Guttman i wsp 1997 [13], Moller i wsp. 2005 [17], Wong i wsp. 2003 [9], - z zastosowaniem ropinirolu: Rascol i wsp. 1996 [27], Liebermann i wsp. 1998 [28], Pahwa i wsp. 2007,</p>		<p>badania Pahwa i wsp. 2007, ponieważ dotyczyło ono stosowania ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu.</p>
<p>Baker i wsp., 2009 [76]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> metaanaliza randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania agonistów dopaminy w monoterapii oraz leczeniu wspomagającym choroby Parkinsona.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> agoniści dopaminy (AD) vs lewodopa, agoniści dopaminy vs placebo,</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science</i> (w okresie od 1990 roku do kwietnia 2007 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, przedstawiona ocena nasilenia choroby w skali UPDRS (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>), określona częstość występowania dyskinez, określenie liczby pacjentów wyłączonych z powodu działań niepożądanych bądź śmierci oraz z odnotowanym występowaniem skrócenia działania leku.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Hubble i wsp. 1995 [2], Shannon i wsp. 1997 [4], Parkinson Study Group 2000 [33], Wong i</p>	<p>W metaanalizie uwzględniono 25 badań klinicznych RCT (łącznie 5185 pacjentów).</p> <p>Upośledzone funkcje ruchowe uległy większej poprawie u pacjentów przyjmujących agonistów dopaminy, niż u pacjentów przyjmujących placebo (WMD=5,32; 95%CI: 3,75; 6,89 dla wszystkich AD, WMD=-6,62; 95% CI: -9,46; -3,78 dla pramipeksolu i WMD= -4,4; 95% CI: -6,30; -2,50 dla ropinirolu). U pacjentów przyjmujących agonistów dopaminy zaobserwowano również większą odpowiedź na leczenie w porównaniu do pacjentów przyjmujących lewodopę (WMD=2,09; 95%CI: 2,92; 1,26). Także w przypadku oceny funkcji ruchowych, pacjenci przyjmujący agonistów dopaminy wykazali większą poprawę niż pacjenci przyjmujący lewodopę (WMD=4,69; 95%CI: 3,7; 5,61 dla wszystkich AD, WMD= 1,40; 95% CI: 0,72; 2,08 dla pramipeksolu, WMD= 1,50; 95% CI: -0,30; 3,30 dla ropinirolu). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami przyjmującymi agonistów dopaminy razem z lewodopą w</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [76], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	agoniści dopaminy + lewodopa vs lewodopa.	wsp. 2003 [9], Navan i wsp. 2003 [10]; Holloway i wsp. 2004 [34], - z zastosowaniem ropinirolu: Adler i wsp. 1997 [22], Brooks i wsp. 1998 [24], Rascol i wsp. 2000 [36], Whone i wsp. 2003 [38], - z zastosowaniem pirybedylu: Rascol i wsp. 2006 [31].	porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko lewodopę w odniesieniu do remisji choroby ocenianej za pomocą skali UPDRS. Większa liczba pacjentów została wyłączona z badania w przypadku grupy pacjentów leczonych agonistami dopaminy w porównaniu do grupy stosującej placebo (OR= 2,43; 95% CI: 1,16; 5,07 dla pramipeksolu, OR= 2,51; 95% CI: 1,27; 4,99 dla ropinirolu). U pacjentów leczonych agonistami dopaminy obserwowano także większą częstość występowania dyskinez (OR= 2,10; 95% CI: 0,71; 6,20 dla pramipeksolu). Również większa liczba pacjentów została wyłączona z udziału w badaniach w przypadku grupy pacjentów przyjmujących agonistów dopaminy w porównaniu do grupy pacjentów leczonych lewodopą (OR= 2,46; 95% CI: 1,38; 4,40 dla pramipeksolu, OR= 1,40; 95% CI: 0,35; 5,54 dla ropinirolu).	
Etminam i wsp. 2003 [78]	<u>Cel opracowania:</u> porównanie wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowania pramipeksolu i ropinirolu. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli z chorobą Parkinsona. <u>Interwencje:</u> pramipeksol vs lewodopa, ropinirol vs lewodopa, pramipeksol vs placebo i ropinirol vs placebo.	<u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline</i> , (w okresie od 1966 roku do lipca 2002 roku), <i>Embase</i> (w okresie od 1974 do lipca 2002 roku), <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> , <i>Cochrane Library</i> . <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące zastosowania pramipeksolu lub ropinirolu w leczeniu choroby Parkinsona. <u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Parkinson Study Group 2000 [33], Parkinson Study Group 1997 [3], Hubble i wsp. 1995 [2],	W przeglądzie uwzględniono 13 badań RCT (łącznie 1104 pacjentów). Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zawrotów głowy, mdłości i niedociśnienia pomiędzy stosowaniem pramipeksolu lub ropinirolu, a stosowaniem lewodopy. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występujące podczas stosowania ropinirolu względem placebo (RR=6,46; 95%CI: 1,47) było około 4 razy wyższe niż obserwowane podczas leczenia pramipeksem w porównaniu do placebo (RR=1,65; 95%CI: 0,88; 3,08). Halucynacje występowały prawie dwa razy częściej u chorych przyjmujących pramipeksol lub ropinirol w porównaniu do lewodopy (RR=1,92; 95%CI: 1,08; 3,43). W porównaniu z placebo, pramipeksol wykazywał większe ryzyko wystąpienia halucynacji niż ropinirol	W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [78], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>Shannon i wsp. 1997 [4], Pinter i wsp. 1999 [15], Guttman i wsp. 1997 [13], Wermuth i wsp. 1998 [12],</p> <p>- z zastosowaniem ropinirolu:</p> <p>Rascol i wsp. 1996 [27], Rascol i wsp. 2000 [36], Adler i wsp. 1997 [22], Brooks i wsp. 1998 [24], Liberman i wsp. 1998 [28], Sethi i wsp. 1998 [23].</p>	<p>(RR=5,2; 95%CI: 1,97; 13,72 dla pramipeksolu; RR=2,75; 95%CI: 0,55; 13,73 dla ropinirolu). Przeprowadzone porównanie pośrednie pramipeksolu i ropinirolu (wspólny komparator – lewodopa) nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w występowaniu senności pomiędzy analizowanymi lekami.</p> <p>W przypadku porównania względem placebo ryzyko wystąpienia senności wynosiło: RR=2,01; 95% CI: 2,17; 3,16 dla pramipeksolu i RR=5,73; 95% CI: 2,34; 14,01 dla ropinirolu. Natomiast ryzyko wystąpienia bezsenności podczas stosowania pramipeksolu lub ropinirolu w porównaniu z placebo wynosiło 3,16 (95% CI: 1,62; 6,13). Natomiast w porównaniu z placebo, ryzyko wystąpienia halucynacji było wyższe w przypadku leczenia pramipeksolem (RR=5,2; 95% CI: 1,97; 13,27) niż ropinirolem (RR=2,75; 95%CI: 0,55; 13,73).</p>	
Zagmutt i wsp., 2012 [79]	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie częstości występowania działań niepożądanych i spowodowanych przez nie wykluczeń z badania podczas terapii pramipeksolem, ropinirolem lub rasagiliną.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Parkinsona we wczesnym</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Google Scholar, PubMed</i> w okresie do kwietnia 2010 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, zaślepione, kontrolowane placebo, dotyczące stosowania pramipeksolu, ropinirolu i rasagaliny, w których dane na temat działań niepożądanych były pogrupowane, każdy z leków stosowany osobno, w porównaniu z placebo, czas trwania ≥ 10 tygodni.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu:</p>	<p>W metaanalizie uwzględniono 6 badań, w których udział wzięło łącznie 900 pacjentów.</p> <p>W wyniku badania stwierdzono, że pacjenci, którzy przyjmowali pramipeksol byli prawie dwa razy bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, niż pacjenci leczeni rasagiliną (OR=1,95; 95%CI: 1,12; 3,46). Częstość występowania działań niepożądanych nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi pramipeksol, a pacjentami leczonymi ropinirolem (OR=1,66; 95%CI:0,65; 4,35). W grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, prawdopodobieństwo wystąpienia kognitywnych działań niepożądanych było osiem razy większe niż u pacjentów leczonych rasagiliną (OR=8,00; 95%CI: 2,77; 25,66). Natomiast w przypadku</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [79], które dotyczyły stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>stadium.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol vs placebo, ropinirol vs placebo, rasagalina vs placebo.</p>	<p>Shannon 1997 [4], Parkinson Study Group 1997 [3], - z zastosowaniem ropinirolu: Adler 1997 [22], Brooks 1998 [24].</p>	<p>pacjentów przyjmujących ropinirol występowało dużo mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia kognitywnych działań niepożądanych w porównaniu do pacjentów przyjmujących pramipeksol (OR=0,22; 95%CI: 0,07; 0,69). Z kolei w przypadku działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego, u pacjentów przyjmujących pramipeksol obserwowano prawie 3 razy większe prawdopodobieństwo ich wystąpienia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących rasagilinę (OR=2,78; 95%CI: 1,37; 4,72). Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego, jest prawie 6 razy większe u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż w grupie pacjentów przyjmujących rasagilinę (OR=5,88; 95%CI: 2,57; 13,76). Prawdopodobieństwo wystąpienia senności jest ponad dwa razy większe u pacjentów przyjmujących pramipeksol w porównaniu do rasagaliny (OR=2,52; 95%CI: 1,37; 4,72). W przypadku porównania ropinirolu z pramipeksolem, prawdopodobieństwo to jest prawie 3 razy większe w przypadku stosowania ropinirolu (OR=2,75; 95%CI: 1,42; 5,47). Dwa razy wyższe prawdopodobieństwo wykluczenia z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych obserwowano w grupie pacjentów leczonych pramipeksolem w porównaniu do pacjentów przyjmujących rasagilinę (OR=2,12; 95%CI: 1,21; 3,80).</p>	
<p>Kulisevsky i wsp., 2010 [80]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena tolerancji i bezpieczeństwa stosowania ropinirolu wobec innych agonistów</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Cochrane Library</i> w okresie od stycznia 1975 roku do listopada 2008 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania podwójnie zamaskowane oceniające</p>	<p>W przeglądzie z metaanalizą uwzględniono 40 badań, w których wzięło udział łącznie 10 502 pacjentów.</p> <p>W wyniku przeglądu stwierdzono, że w przypadku stosowania pramipeksolu w porównaniu do placebo częściej występują: nudności (RR= 1,48; 95%CI: 1,24; 1,76), zawroty głowy (RR= 1,20; 95%CI:</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania włączone do opracowania wtórnego [80], które dotyczyły</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>dopaminy oraz placebo. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Parkinsona. <u>Interwencje:</u> pramipeksol vs placebo, ropinirol vs placebo, ropinirol vs bromokryptyna, ropinirol vs lewodopa, ropinirol vs rotygotyna, bromokryptyna vs placebo, pegrolid vs placebo, kabergolina vs placebo, rotygotyna vs placebo.</p>	<p>tolerancje i bezpieczeństwo stosowania agonistów dopaminy. <u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Moller i wsp. 2005 [17], Poewe i wsp. 2007 [18], Guttman i wsp. 1997 [13], Shannon i wsp. 1997 [4], Parkinson Study Group 1997 [3], Parkinson Study Group 2007 [19], Pinter i wsp. 1999 [15], Pogarell i wsp. 2002 [8], Molho i wsp. 1995 [21], Liberman i wsp. 1997 [16], Wermuth i wsp. 1998 [12], Wong i wsp. 2003 [9], Mizuno i wsp. 2003 [14], Hubble i wsp. 1995 [2], - z zastosowaniem ropinirolu: Adler i wsp. 1997 [22], Barone i wsp 2007 [30], Brunt i wsp 2002 [40], Giladi i wsp 2007 [25], I mi wsp. 2003 [39], Korczyn i wsp. 1999 [110], Liberman i wsp. 1998 [28], Mizuno i wsp. 2007 [29], Rascol i wsp. 1998 [27], Whone i wsp. 2003 [38], Singer i wsp. 2007 [26].</p>	<p>1,01; 1,43), senność (RR=1,68; 95%CI: 1,25; 2,25), dyskinezy (RR=2,27; 95%CI: 1,58; 3,27), bezsenność (RR=1,63; 95%CI: 1,28; 2,08) oraz bóle głowy (RR=1,38; 95%CI: 1,00; 1,92), halucynacje (RR=3,36; 95%CI: 2,41; 4,68), dezorientacja (RR=2,64; 95%CI: 1,18; 5,91), zaparcia (RR=2,23; 95%CI: 1,53; 3,25). Podczas stosowania pramipeksol obserwowano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niż w przypadku stosowania placebo.</p>	<p>stosowania pramipeksolu oraz analizowanych komparatorów w leczeniu choroby Parkinsona.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Zhou i wsp., 2014 [81]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa długo działających agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli z chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol w postaci o przedłużonym uwalnianiu, ropinirol w postaci o przedłużonym uwalnianiu, rotygotyna w postaci plastrów transdermalnych (porównania: rotygotyna vs placebo, rotygotyna + lewodopa vs placebo + lewodopa, pramipeksol vs placebo, pramipeksol + lewodopa vs placebo + lewodopa, ropinirol vs placebo, ropinirol + lewodopa vs placebo + lewodopa).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed, Cochrane Library, Embase</i> (w okresie do 10 lutego 2013 roku).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, dotyczące pacjentów z klinicznie rozpoznaną chorobą Parkinsona, w których chorzy leczeni byli długo działającymi niesporyzowymi agonistami dopaminy, a skuteczność była oceniana za pomocą skali UPDRS (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>).</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem pramipeksolu: Poewe i wsp. 2011 [18], Schapira i wsp. 2011 [20], - z zastosowaniem ropinirolu: Pahwa i wsp. 2007.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 9 badań klinicznych RCT (łącznie 2857 pacjentów), z czego 2 dotyczyły porównania pramipeksolu z placebo, 1 dotyczyło porównania ropinirolu z placebo i 6 badań dotyczyło porównania rotygotyny z placebo. W 7 badaniach skuteczność porównywanych interwencji była oceniona za pomocą zmian nasilenia objawów w skali UPDRS. Wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej ważonej różnic (WMD).</p> <p>W porównaniu do placebo, leczenie długo działającymi agonistami dopaminy (AD), było bardziej skuteczne w odniesieniu do zmniejszenia skali UPDRS (WMD=1,77; 95%CI 1,41-2,13). Funkcje ruchowe pacjentów uległy poprawie (WMD=5,12; 95%CI 4,07-6,16), a czas bez dyskinez się wydłużył (WMD=1,55; 95%CI 1,0-2,04). W porównaniu z placebo, zastosowanie długo działających agonistów dopaminy wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia nudności, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania bólu głowy. Wyższe ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, senności, zaparć i wymiotów w przypadku stosowania agonistów dopaminy stwierdzono w początkowej fazie choroby Parkinsona, natomiast większe ryzyko wystąpienia dyskinez i halucynacji stwierdzono w przypadku zaawansowanej postaci choroby.</p> <p>Leczenie choroby Parkinsona za pomocą agonistów dopaminy o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej skuteczne od placebo. Na podstawie uzyskanych wyników w badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy agonistami dopaminy a placebo w zakresie występowania poważnych działań niepożądanych.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono 2 badania kliniczne [6], [20], które zostały włączone do opracowania wtórnego [81] (dotyczące porównania pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu, pramipeksolu o normalnym uwalnianiu oraz placebo).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Ren i wsp., 2014 [82]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania agonistów dopaminy (pramipeksolu lub ropinirolu) w skojarzeniu z lewodopą o normalnym uwalnianiu względem lewodopy o kontrolnym uwalnianiu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> lewodopa o normalnym uwalnianiu + pramipeksol lub ropinirol vs lewodopa o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, DARE i HTA.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Zidentyfikowano łącznie 43 badania kliniczne, w których uwzględniono 9 453 pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu w skojarzeniu z pramipeksolem wiąże się z największą redukcją czasu trwania stanów <i>off</i> w porównaniu do lewodopy w skojarzeniu z placebo (-1,71 godzin/dzień; 95% CrI: -2,11; -1,35). Największą poprawę w zakresie zmian nasilenia objawów choroby Parkinsona ocenianych w skali UPDRS – subskala oceny aktywności dnia codziennego (ang. <i>activities of daily living</i>; ADL) raportowano w przypadku stosowania lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu w skojarzeniu z ropinirolem (-2,33 punktów; 95% CrI: -3,53; -1,06). Największą poprawę w zakresie zmian nasilenia objawów motorycznych oraz ogólnego wskaźnika nasilenia objawów w skali UPDRS wykazano w wyniku zastosowania lewodopy w skojarzeniu z pramipeksolem (odpowiednio: -5,88 punktów; 95% CrI: -7,22; -4,63 oraz -10,09 punktów; 95% CrI: -13,75; -6,56).</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że agoniści dopaminy w skojarzeniu z lewodopą wpływają na największy, istotny statystycznie stopień redukcji stanów <i>off</i>. Zastosowane leczenie wiązało się także ze wzrostem ryzyka dopaminergicznych działań niepożądanych, w szczególności – dyskinez.</p>	Opracowanie dostępne jest aktualnie (wrzesień 2014) tylko w postaci abstraktu.
Senior i wsp., 2012 [83]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena częstości występowania dyskinez w</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	W metaanalizie uwzględniono łącznie 16 badań klinicznych, w których uwzględniono 4 444 pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym (20 porównań bezpośrednich).	Opracowanie dostępne jest aktualnie (wrzesień 2014) tylko w postaci

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>czasie leczenia za pomocą agonistów dopaminy (pramipeksol, ropinirol, rotygotyna) w skojarzeniu z lewodopą.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona.</p> <p><u>Interwencje:</u> pramipeksol lub ropinirol o natychmiastowym uwalnianiu vs pramipeksol lub ropinirol o przedłużonym uwalnianiu vs rotygotyna w postaci plastrów transdermalnych – w skojarzeniu z lewodopą.</p>	<p>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące pramipeksol, ropinirol, rotygotynę lub placebo w skojarzeniu z lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona w stadium zaawansowanym, opublikowane do września 2011 roku.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Wyniki metaanalizy wykazały, że prawdopodobieństwo wystąpienia dyskinez jest porównywalne we wszystkich grupach pacjentów stosujących różne preparaty agonistów dopaminy. Niemniej, numerycznie mniej przypadków dyskinez raportowano w wyniku terapii rotygotyną w porównaniu z ropinirolem o natychmiastowym uwalnianiu (OR: 0,70 [95% CI: 0,31; 1,59]), ropinirolem o przedłużonym uwalnianiu (OR: 0,33 [0,09; 1,15]) oraz pramipeksolem o natychmiastowym uwalnianiu (OR: 0,86 [0,49, 1,58]), lecz nie w porównaniu z pramipeksolem o przedłużonym uwalnianiu (OR: 1,02 [0,42, 2,43]).</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanalizy sugerują, że u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona leczonych lewodopą, zastosowane preparaty agonistów dopaminy wykazują porównywalne ryzyko wywołania dyskinez. Jednocześnie autorzy opracowania podkreślili konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych mogących potwierdzić wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.</p>	<p>abstraktu.</p>

15.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 110. Ocena w skali *Jadad* dla badań [1], [2].

[ref]	Badanie Thomas i wsp. 2006 [1]			Badanie Hubble i wsp. 1995 [2]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, podano tylko informację o zaślepieniu badacza.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 13 osób w grupie badanej i 13 osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 1 pacjent w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację komputerową.	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			3	

Tabela 111. Ocena w skali *Jadad* dla badań [3],[4].

[ref]	Badanie Parkinson Study Group 1997 [3]			Badanie Shannon i wsp. 1997 [4]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, łącznie 25 osób w 4 grupach badanych.	Tak	1	Tak, 28 osób w grupie badanej i 34 osoby w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację komputerową.	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie, smaku i zapachu.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		5			4	

Tabela 112. Ocena w skali Jadad dla badań [5], [6].

[ref]	Badanie Hauser i wsp. 2010 [5]			Badanie Poewe i wsp. [6]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 21 osób w grupie badanej I (pramipeksol ER), 15 osób w grupie badanej II (pramipeksol IR) i 4 osoby w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 49 osób w grupie badanej I (pramipeksol ER), 37 osób w grupie badanej II (pramipeksol IR) i 12 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie o tych samych porach dnia.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			4	

Tabela 113. Ocena w skali Jadad dla badań [7], [8].

[ref]	Badanie Kieburz i wsp. 2011 [7]			Badanie Pogarell i wsp. 2002 [8]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, łącznie 32 osoby z grup badanych (pramipeksol w 3 różnych dawkach/schematach podania) i 5 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 2 osoby z grupy kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie o tych samych porach dnia.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie i smaku.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			4	

Tabela 114. Ocena w skali *Jadad* dla badań [9], [10].

[ref]	Badanie Wong i wsp. 2003 [9]			Badanie Navan i wsp. 2003 [10]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 9 osób z grupy badanej i 8 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 2 osoby z grupy kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali identyczne tabletki w takich samych ilościach podczas okresu zwiększania dawki.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			4	

Tabela 115. Ocena w skali *Jadad* dla badań [11], [12].

[ref]	Badanie Barone i wsp. 2010 [11]			Badanie Wermuth i wsp. 1999 [12]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 20 osób z grupy badanej i 19 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 6 osób w grupie badanej i 5 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego.	Nie	0	Nie, brak opisu randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			4	

Tabela 116. Ocena w skali *Jadad* dla badań [13], [14].

[ref]	Badanie Guttman i wsp. 1997 [13]			Badanie Mizuno i wsp. 2003 [14]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 16 osób z grupy badanej i 33 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 13 osób w grupie badanej i 15 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu randomizacji.	Nie	0	Nie, brak opisu randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu zamaskowania.	Nie	0	Nie, brak opisu zamaskowania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			3	

Tabela 117. Ocena w skali *Jadad* dla badań [15], [16].

[ref]	Badanie Pinter i wsp. 1999 [15]			Badanie Lieberman i wsp. 1997 [16]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 4 osoby z grupy badanej i 6 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 30 pacjentów z grupy badanej i 39 osób z grupy kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, randomizacja ze stratyfikacją pod względem przyjmowanej dawki lewodopy lub leczenia innymi lekami.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu zamaskowania.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali identyczne tabletki.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			4	

Tabela 118. Ocena w skali *Jadad* dla badań [17], [18].

[ref]	Badanie Möller i wsp. 2005 [17]			Badanie Poewe i wsp. 2007 [18]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 6 osób z grupy badanej i 3 osoby z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 35 pacjentów z grupy badanej i 27 osób z grupy kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego.	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu zamaskowania.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali identyczne tabletki.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			4	

Tabela 119. Ocena w skali *Jadad* dla badań [19], [20].

[ref]	Badanie Parkinson Study Group 2007 [19]			Badanie Schapira i wsp. 2011 [20]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 14 osób z grupy badanej i 1 osoba z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 3 osoby z grupy badanej I (pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu), 3 osoby z grupy badanej II (pramipeksol o natychmiastowym uwalnianiu) i 4 osoby z grupy kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją.	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o takim samym wyglądzie.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali lek/placebo o tych samych porach.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			5	

Tabela 120. Ocena w skali *Jadad* dla badań [22], [23].

[ref]	Badanie Adler i wsp. 1997 [22]			Badanie Sethi i wsp. 1999 [23]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 37 osób z grupy badanej i 20 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 37 osób w grupie badanej i 20 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Nie	0	Nie, brak opisu randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali identyczne tabletki.	Nie	0	Nie, brak opisu zamaskowania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			3	

Tabela 121. Ocena w skali *Jadad* dla badań [24], [25].

[ref]	Badanie Brooks i wsp. 1998 [24]			Badanie Giladi i wsp. 2007 [25]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 5 osób z grupy badanej i 3 osoby z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 54 osób w grupie badanej i 33 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą.	Tak	1	Tak, zastosowano prostą randomizację komputerową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody zaślepienia.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o takim samym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4			5	

Tabela 122. Ocena w skali *Jadad* dla badań [26], [27].

[ref]	Badanie Singer i wsp. 2007 [26]			Badanie Rascol i wsp. 1996 [27]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 95 osób z grupy badanej i 108 osoby z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 2 osoby w grupie badanej i 7 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody zaślepienia.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o takim samym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			5	

Tabela 123. Ocena w skali *Jadad* dla badań [28], [29].

[ref]	Badanie Lieberman i wsp. 1998 [28]			Badanie Mizuno i wsp. [29]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 21 osób z grupy badanej i 19 osób z grupy kontrolnej.	Tak	1	Tak, 23 osoby w grupie badanej i 26 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano prostą randomizację komputerową.	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o takim samym wyglądzie	Nie	0	Nie, brak opisu zamaskowania.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		5			3	

Tabela 124. Ocena w skali Jadad dla badań [30], [31].

[ref]	Badanie Barone i wsp. 2007 [30]			Badanie Rascol i wsp. 2006 [31]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 80 osób w grupie badanej i 123 osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 40 osób w grupie badanej i 25 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody zamaskowania.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			4	

Tabela 125. Ocena w skali Jadad dla badań [32], [42].

[ref]	Badanie Ziegler i wsp. 2003 [32]			Badanie Schapira i wsp. 2013 [42]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 13 osób w grupie badanej i 10 osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 22 osób w grupie badanej i 23 osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.	Tak	1	Tak, zastosowano prostą randomizację komputerową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody zaślepienia.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3			5	

Tabela 126. Ocena w skali *Jadad* dla badań [43] i [44].

[ref]	Badanie Mizuno i wsp. 2012 [43]			Badanie Schapira i wsp. 2013 [44]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	-	-	Wyniki zbiorcze z 3 randomizowanych badań klinicznych.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zaślepienie.	-	-	
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 5 osób w grupie badanej I (pramipeksol o przedłużonym działaniu) i 3 osoby w grupie badanej II (pramipeksol o natychmiastowym działaniu).	-	-	
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację prostą.	-	-	
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody zaślepienia.	-	-	
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	-	-	
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	-	-	
SUMA PUNKTACJI		4			-	

Tabela 127. Ocena w skali *Jadad* dla badań [45], [55].

[ref]	Badanie Utsumi i wsp. 2013 [45]			Badanie Navan i wsp. 2002 [55]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, badanie jest podwójnie zaślepienie.	Tak	1	Tak, badanie było podwójnie zaślepienie.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, łącznie 10 osób.	Tak	1	Tak, nie utracono żadnego pacjenta.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.	Nie	0	Nie, brak opisu metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu metody zaślepienia.	Tak	1	Tak, wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki o identycznym wyglądzie.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2			4	

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi lekami. Przeprowadzono przegląd systematyczny badań.

15.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Tabela 128. Formularz oceny wiarygodności badania kohortowego [41] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Punkt	
Referencja		Pérez-Pérez i wsp. [41]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	+ (pacjenci z chorobą Parkinsona w różnym stadium zaawansowania)
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
		Nie	
	Porównywalność	Wybór kontroli ze względu na__ (podać najbardziej istotny czynnik) -- rodzaj zastosowanej terapii	*
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	-
		Nie	-
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	*

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 129. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych [46], [47] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

		Pytanie Referencja	Punkt	
			Künig i wsp. [46]	Arbouw i wsp. [47]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	+ (pacjenci z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium)	+ (pacjenci z chorobą Parkinsona)
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
Nie				
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na__ (podać najbardziej istotny czynnik) -- rodzaj zastosowanej terapii	*	*
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji		
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
Brak informacji		*		

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta- analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Hitoff® (pramipeksol, tabletki) stosowany w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lekiem przeciwparkinsonowskim. Przeprowadzono przegląd systematyczny badań.

Tabela 130. Formularz oceny wiarygodności badania kliniczno-kontrolnego [68] na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Punkt	
Referencja		[68]	
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	*
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>)^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów	
		Brak opisu	
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona	
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	*
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	
		Brak opisu	
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	*
		Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>podwyższonego ryzyka rozwoju niewydolności serca</u>	*
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających	
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna	*
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy	
		Wywiad, bez zamaskowania	
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej	
		Brak opisu	
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	*
		Nie	
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	*	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL:

<http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

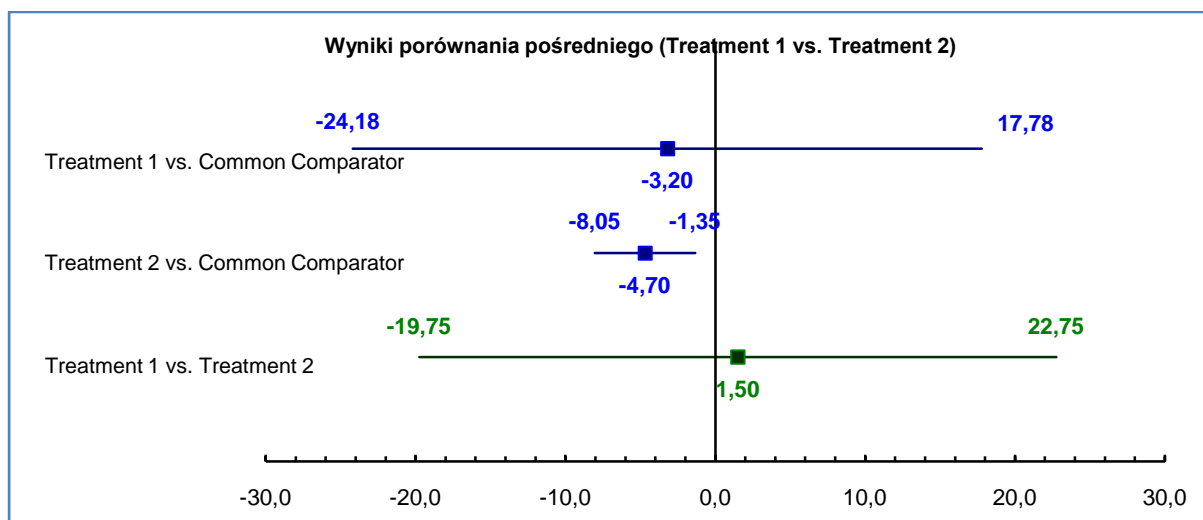
15.11. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 131. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

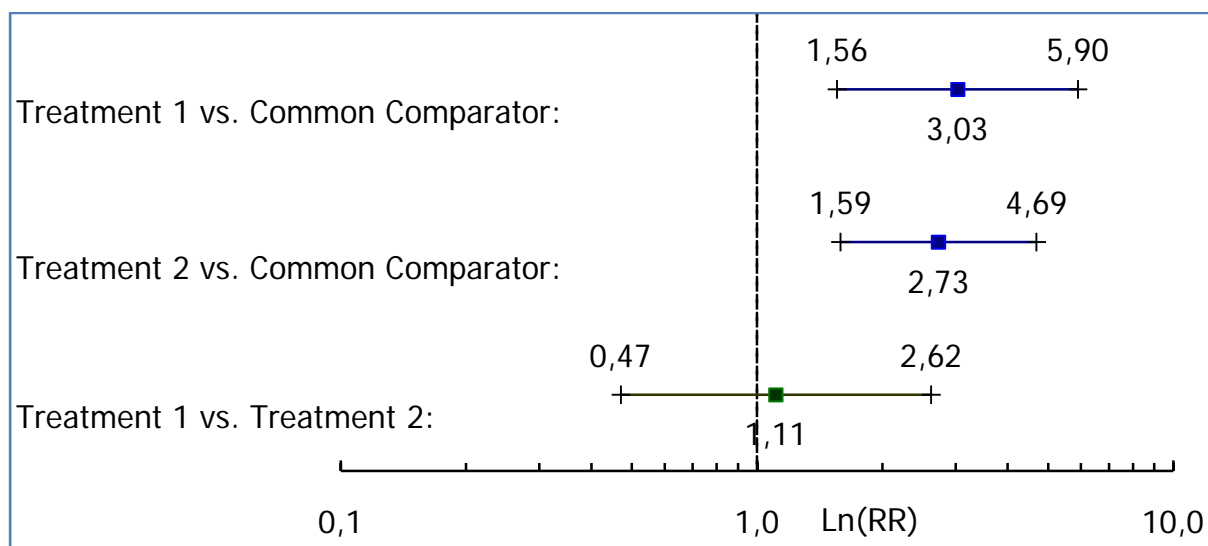
Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala UDPRS (ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)	służy do oceny nasilenia objawów choroby Parkinsona w zakresie czterech komponentów: - stan intelektualny i zaburzenia nastroju (komponent I), - aktywności życia codziennego (komponent II; ang. <i>Activities of Daily Living – ADL</i>), - funkcje motoryczne (komponent III), - powikłania leczenia (komponent IV).
Skala Hoehn&Yahr	służy do oceny poziomu niepełnosprawności pacjenta w skali numerycznej od 1 do 5. Stosuje się także zmodyfikowaną wersję skali uwzględniającą wartości pośrednie, tj. stadia 1-2,5 odpowiadają wczesnej fazie choroby, stadia 2-4 fazie umiarkowanego zaawansowania, a stadium 5 oznacza późne stadium choroby.
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>)	służy ocenie obecności i nasilenia zaburzeń behawioralnych i objawów psychotycznych. Inwentarz zastosowany w badaniu [41] jest wersją zawierającą ocenę 10 kategorii. Dla każdej z kategorii dokonuje się oceny w stosunku do częstotliwości w skali czterostopniowej (1 – sporadycznie, 4 – bardzo często) i głębokości (nasilenia) zaburzeń w skali trzypięciodzielnego (1 – łagodne, 3 – głębokie).

15.12. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ

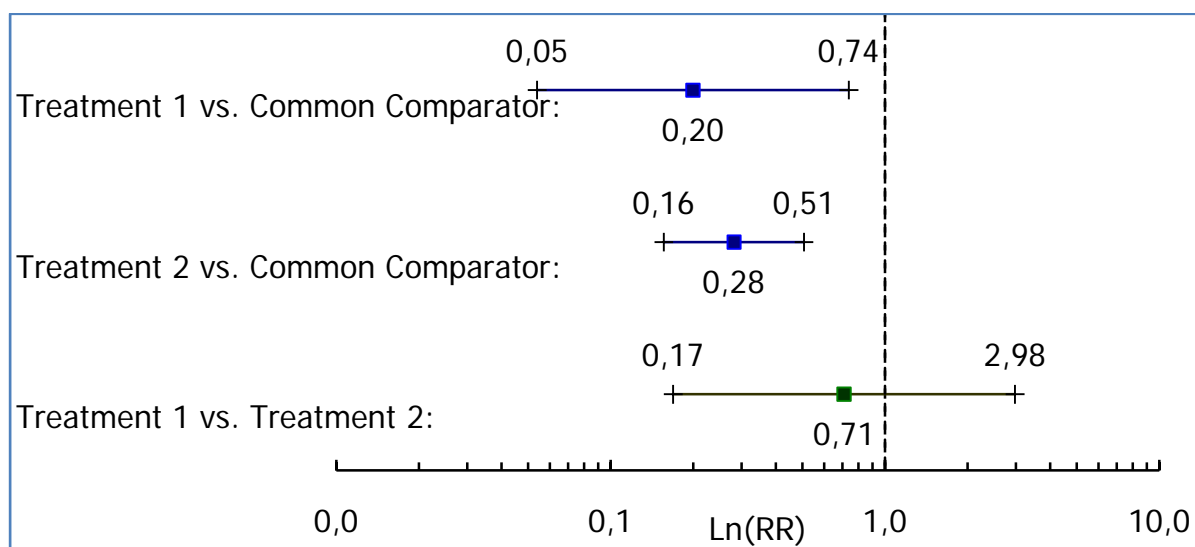
Porównanie pośrednie: pramipeksol vs ropinirol w monoterapii



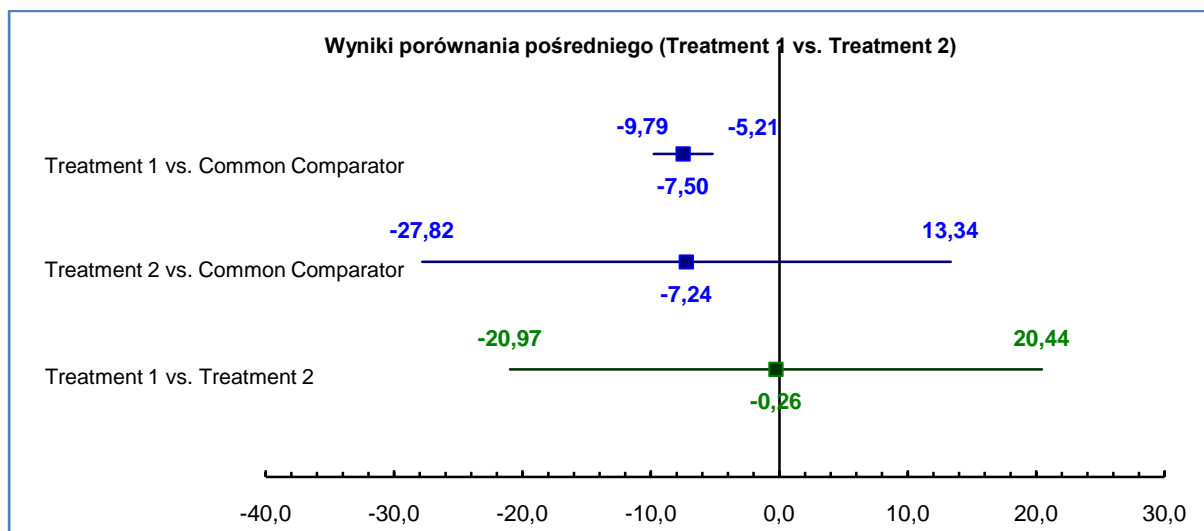
Wykres 1. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów motorycznych w subskali UDPRS III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [5], [22].



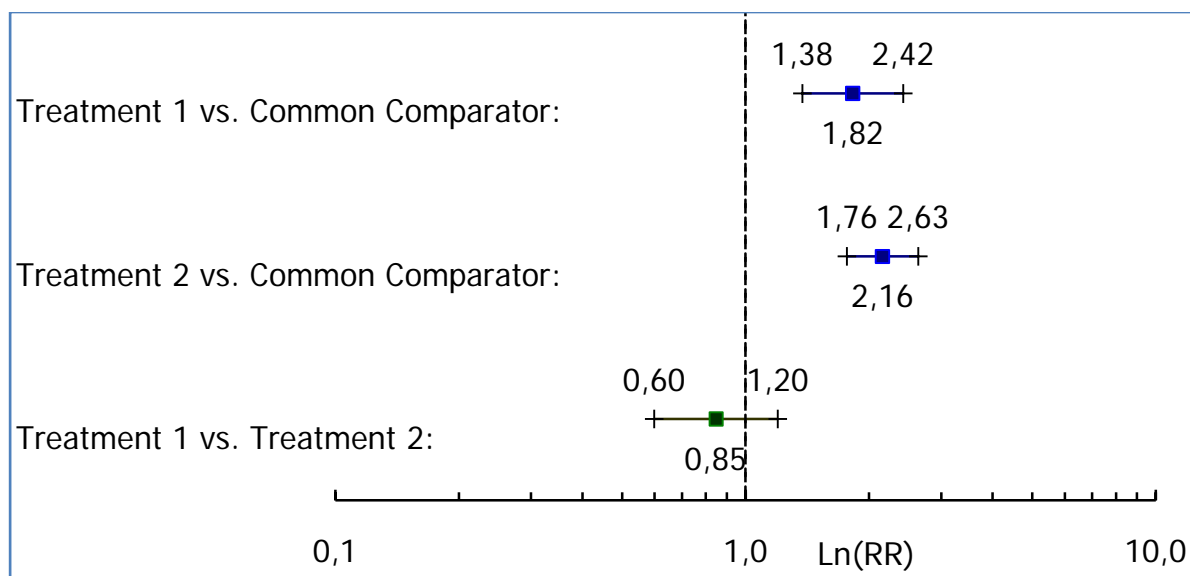
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/ duża poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [5], [22].



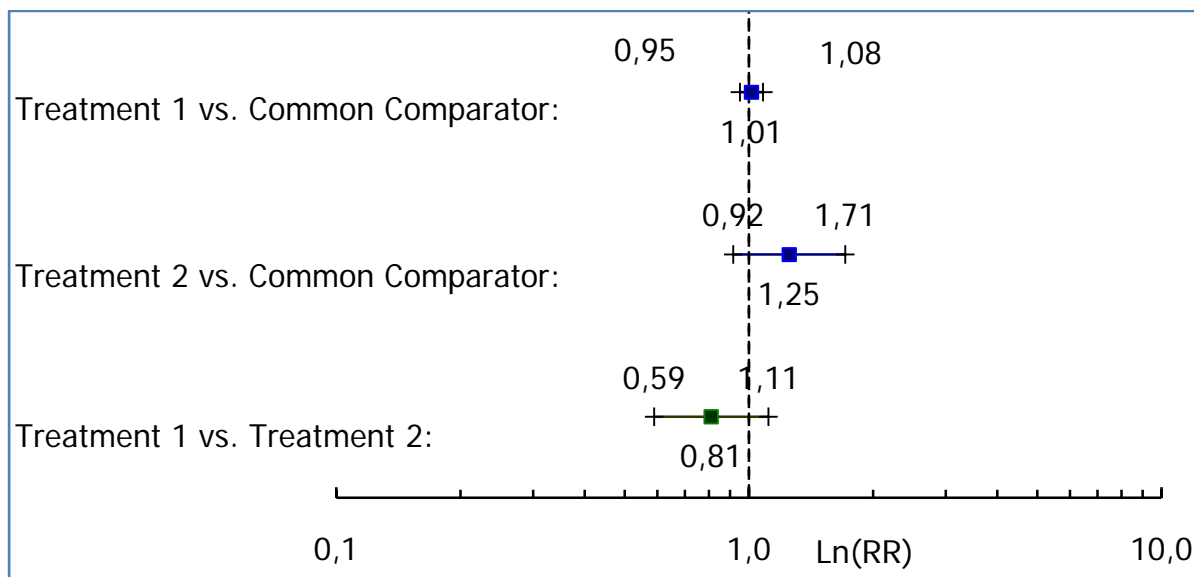
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [4], [6], [25], [26].



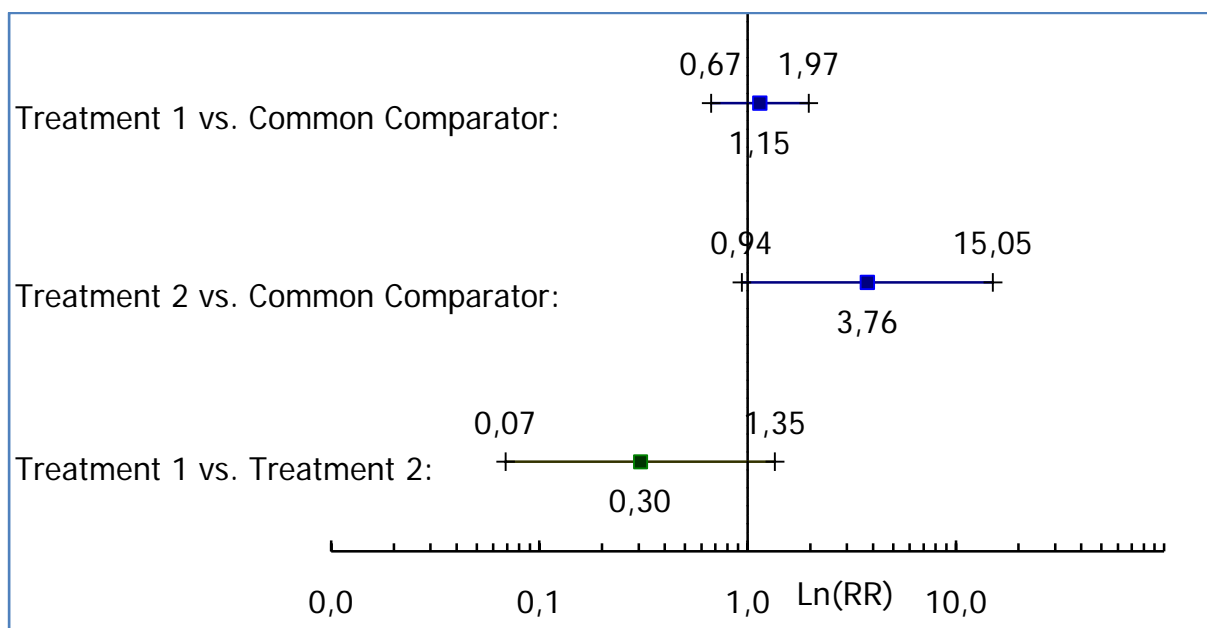
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II+III (suma punktów) w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].



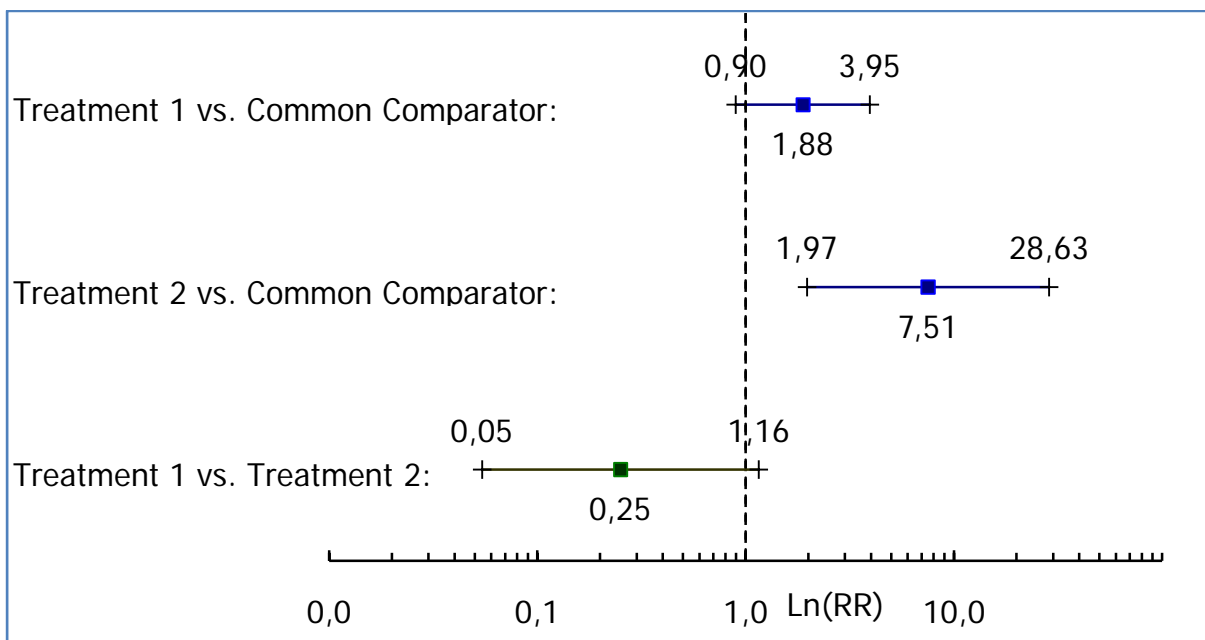
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana redukcja nasilenia objawów ocenianych w subskalach UPDRS II+III o co najmniej 20% względem wartości początkowych; dane z referencji [6], [25], [26].



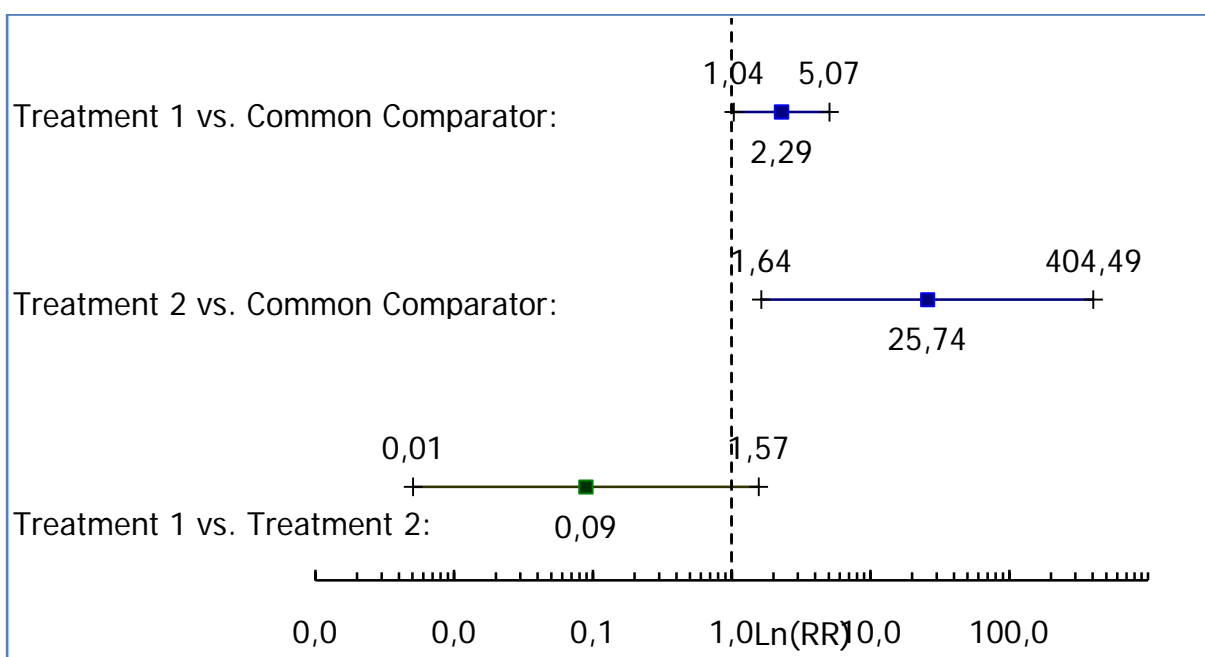
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [2], [3], [24].



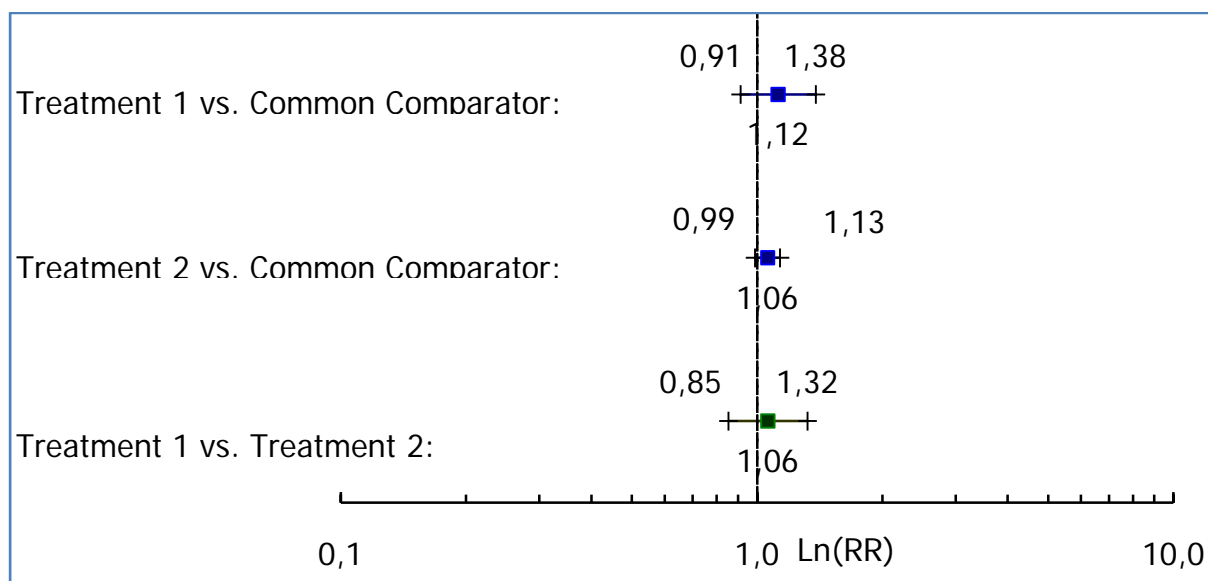
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [2], [3], [24].



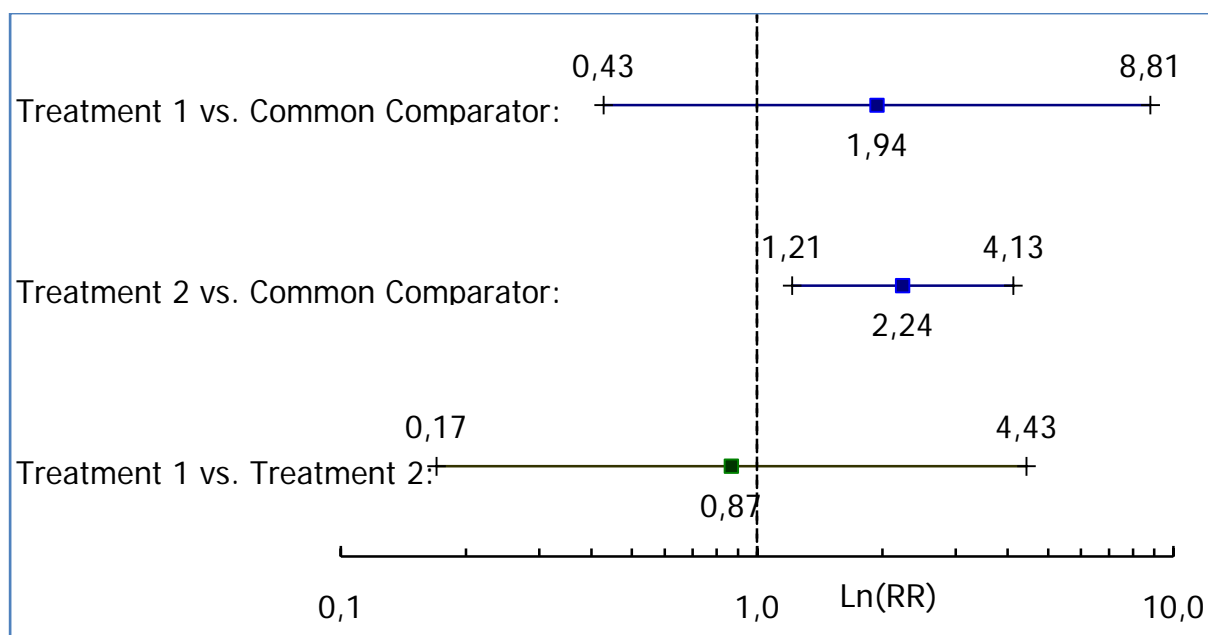
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [2], [3], [24].



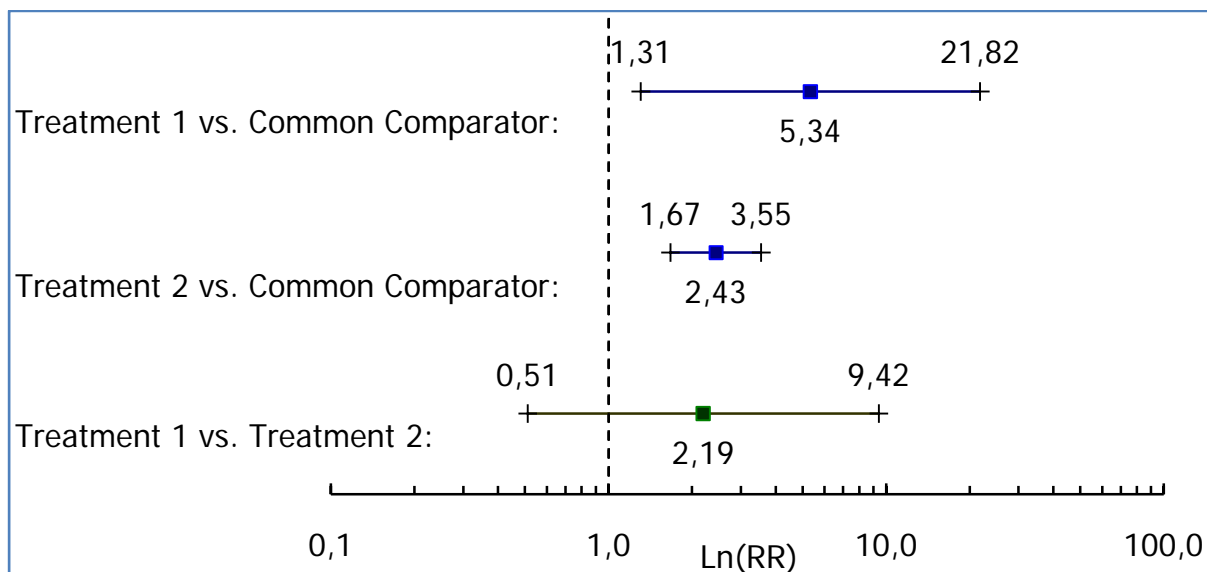
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [3], [24].



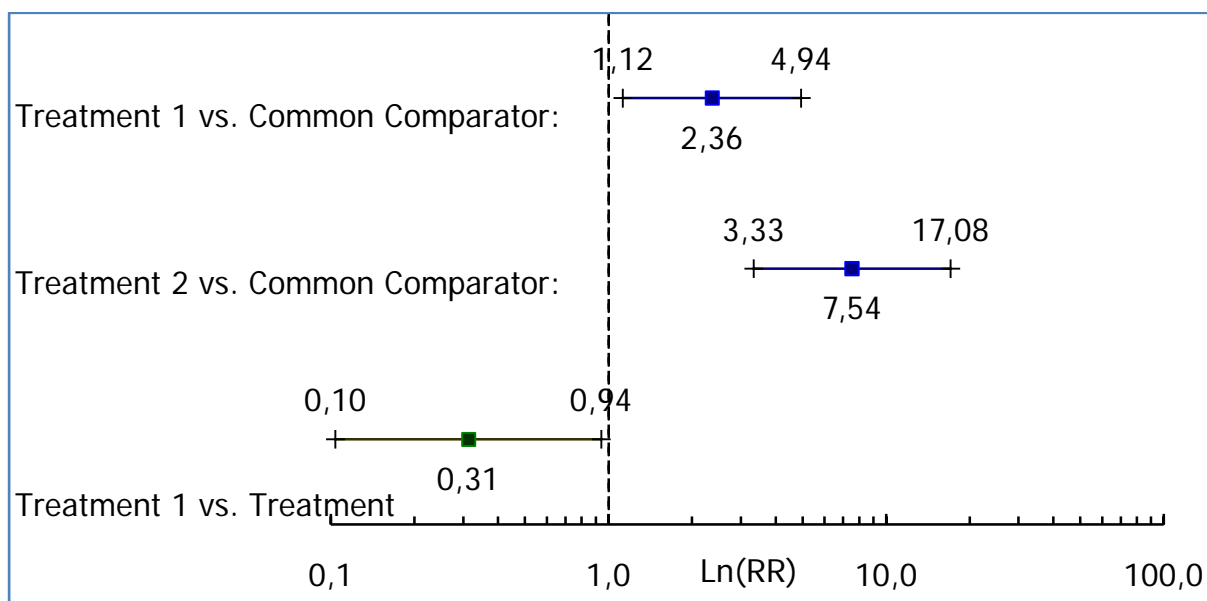
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [5], [22].



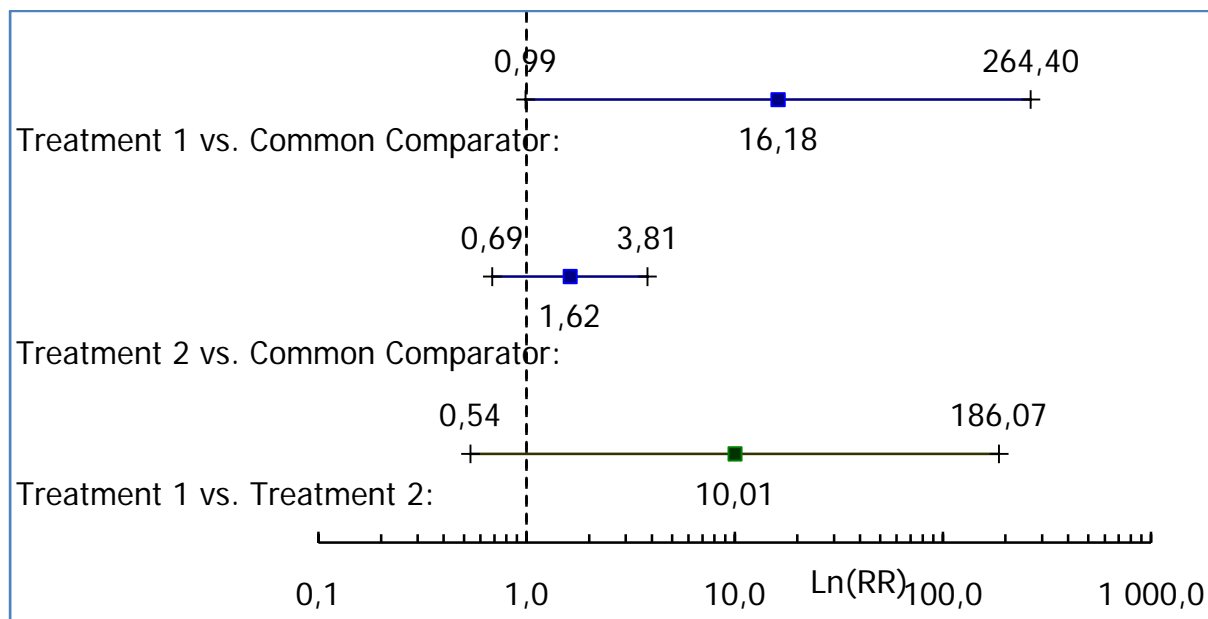
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [5], [22].



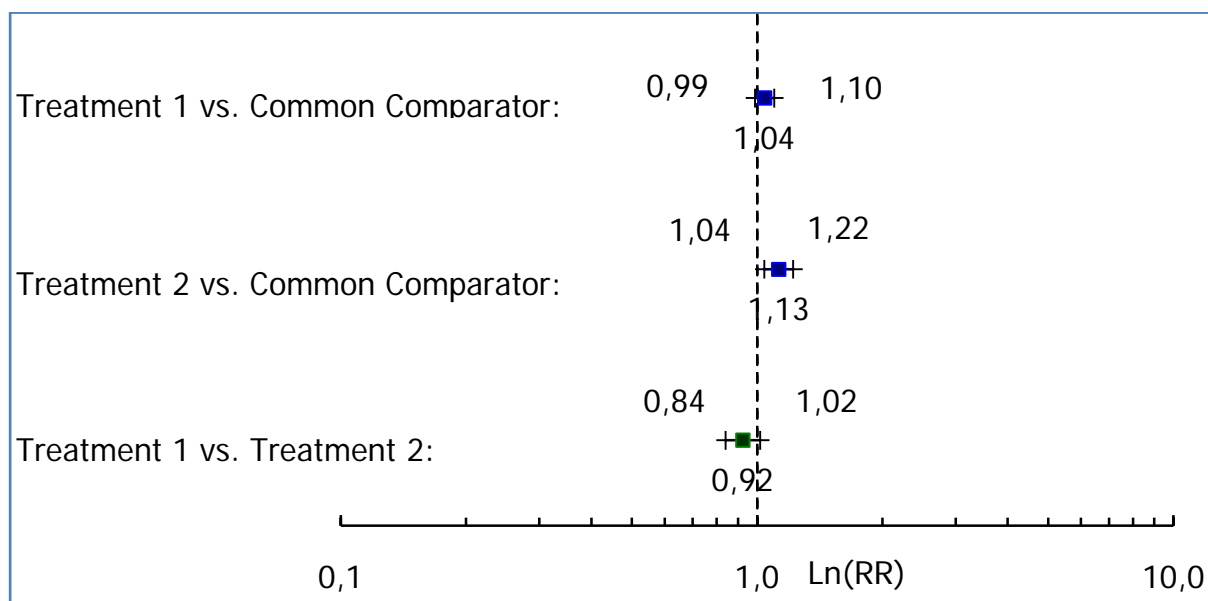
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [5], [22].



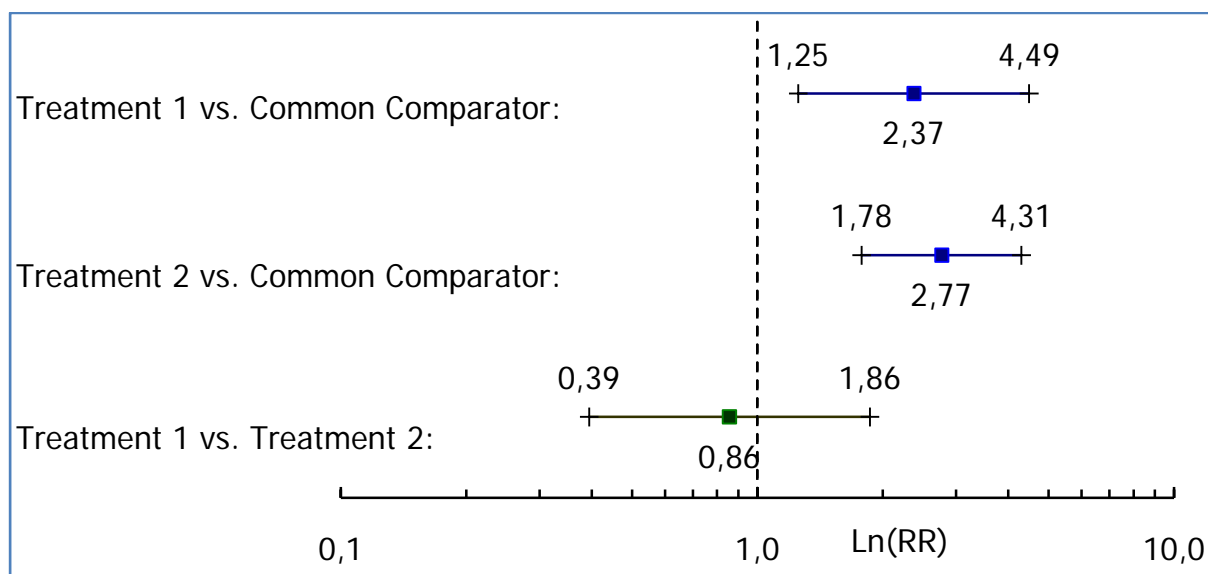
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [5], [22].



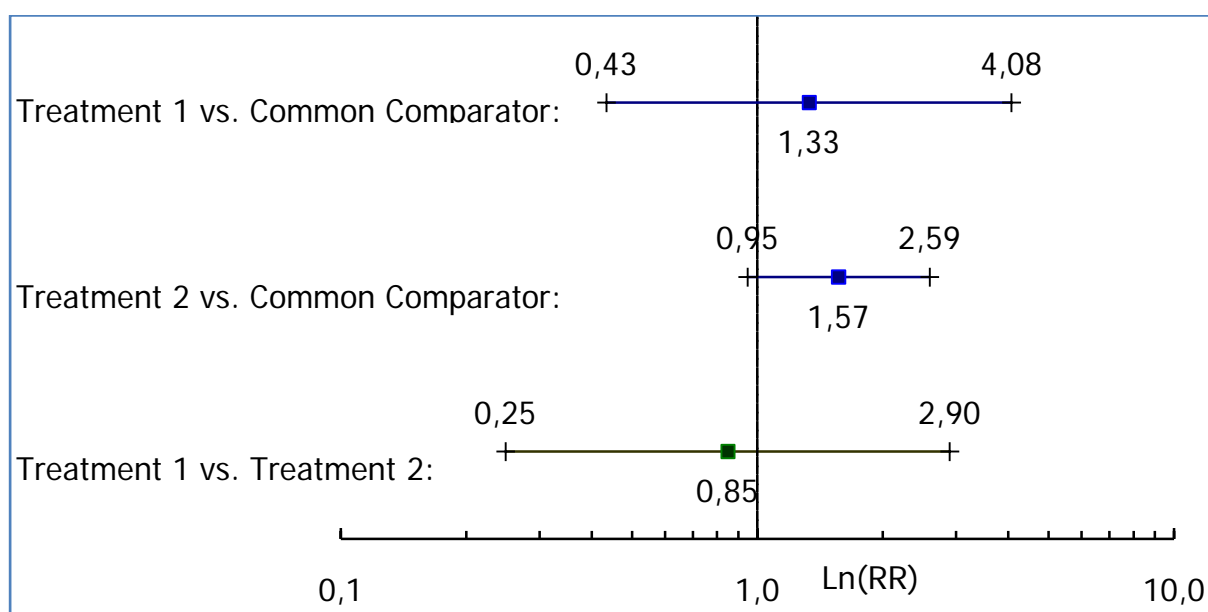
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zaparcia; dane z referencji [5], [22].



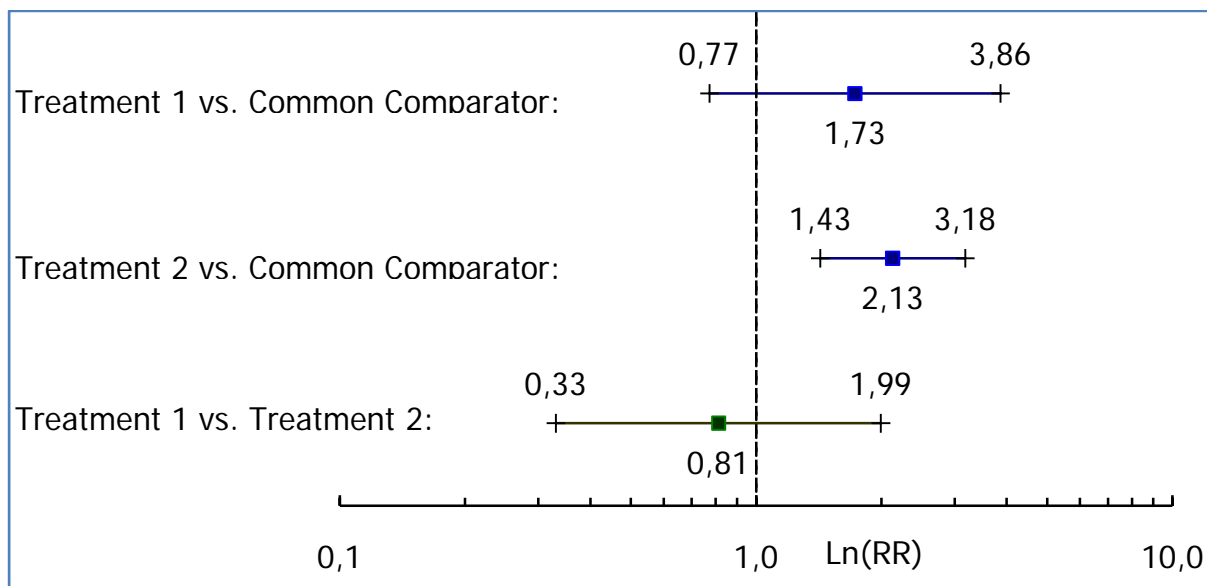
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [4], [6], [25], [26].



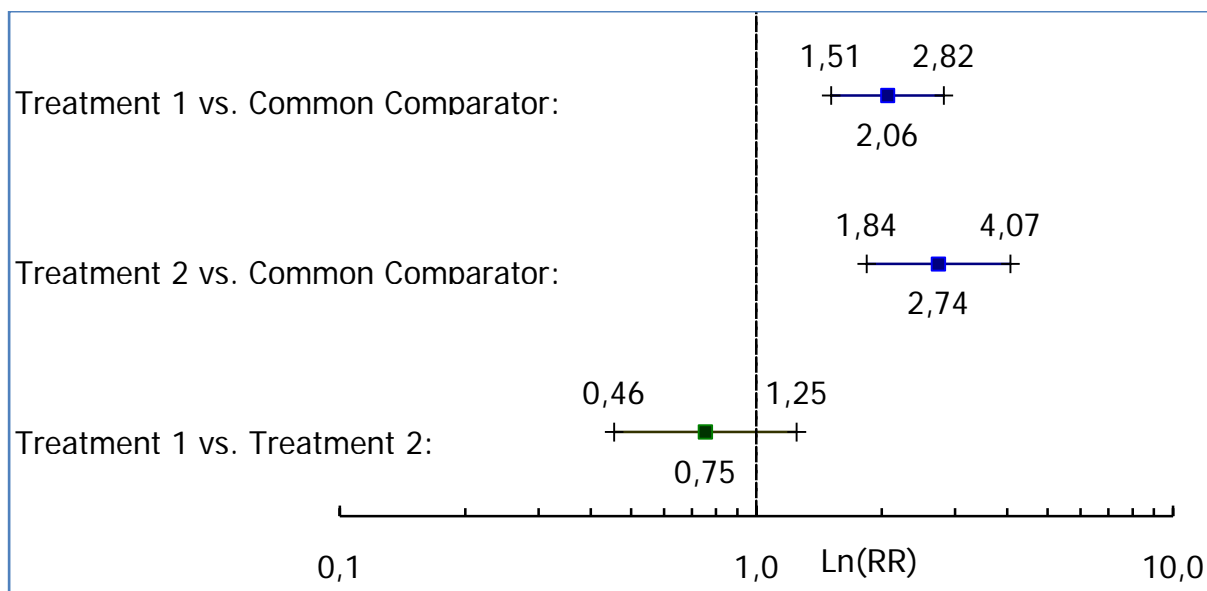
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [4], [6], [25], [26].



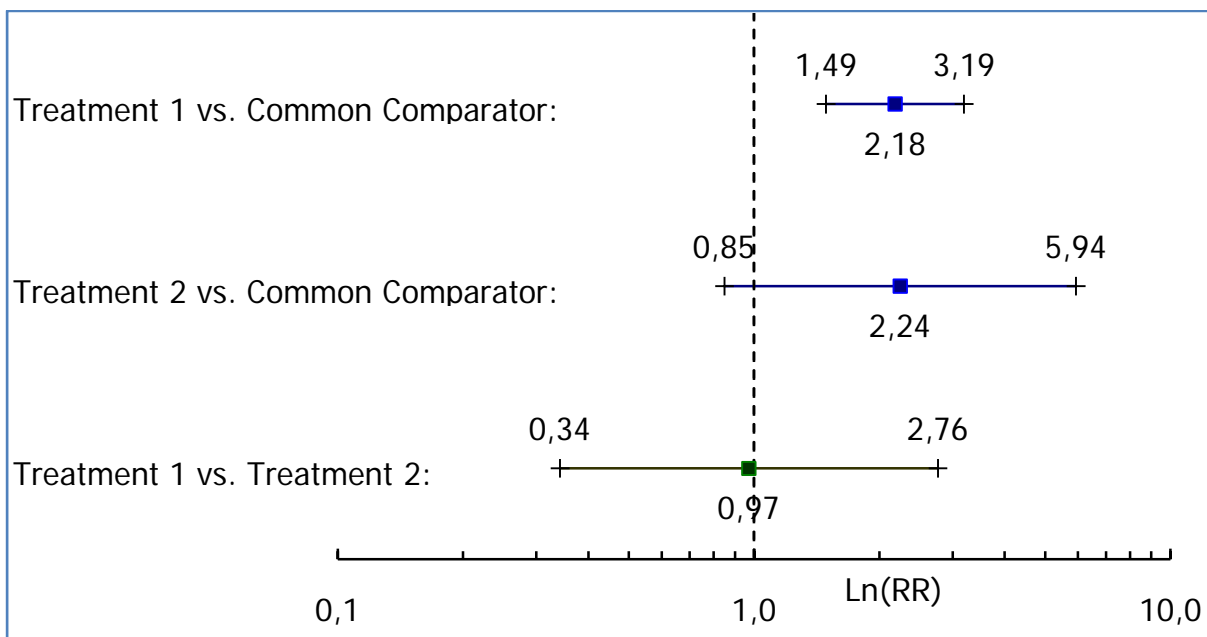
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych; dane z referencji [6], [25], [26].



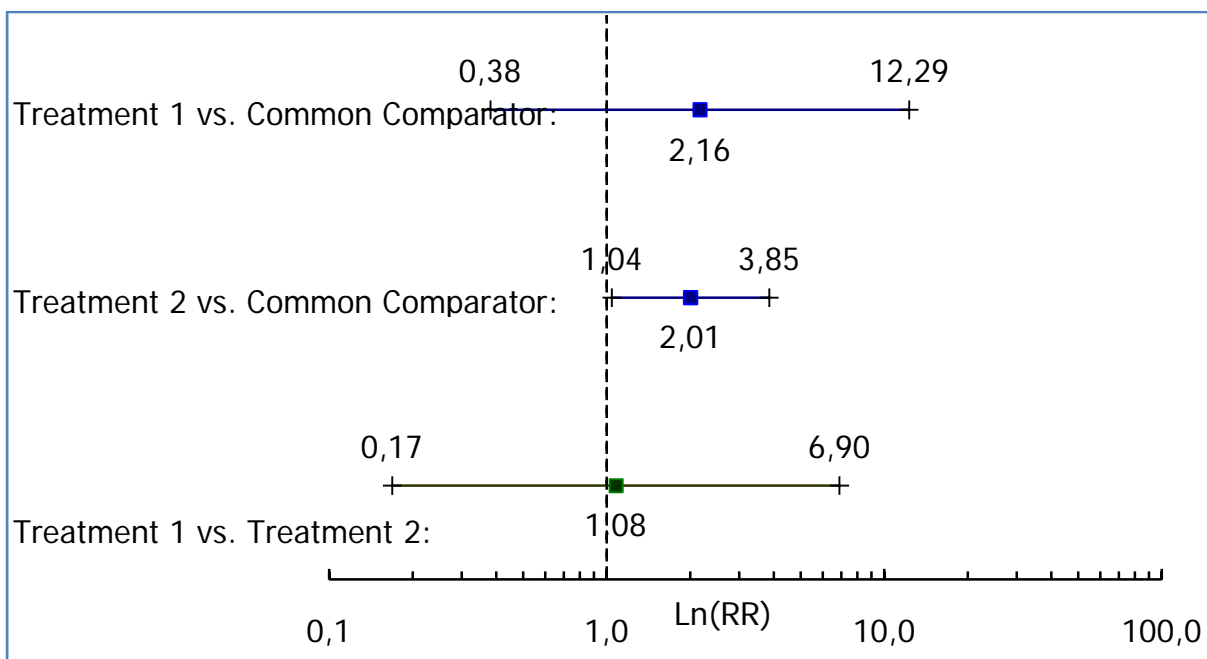
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [6], [25], [26].



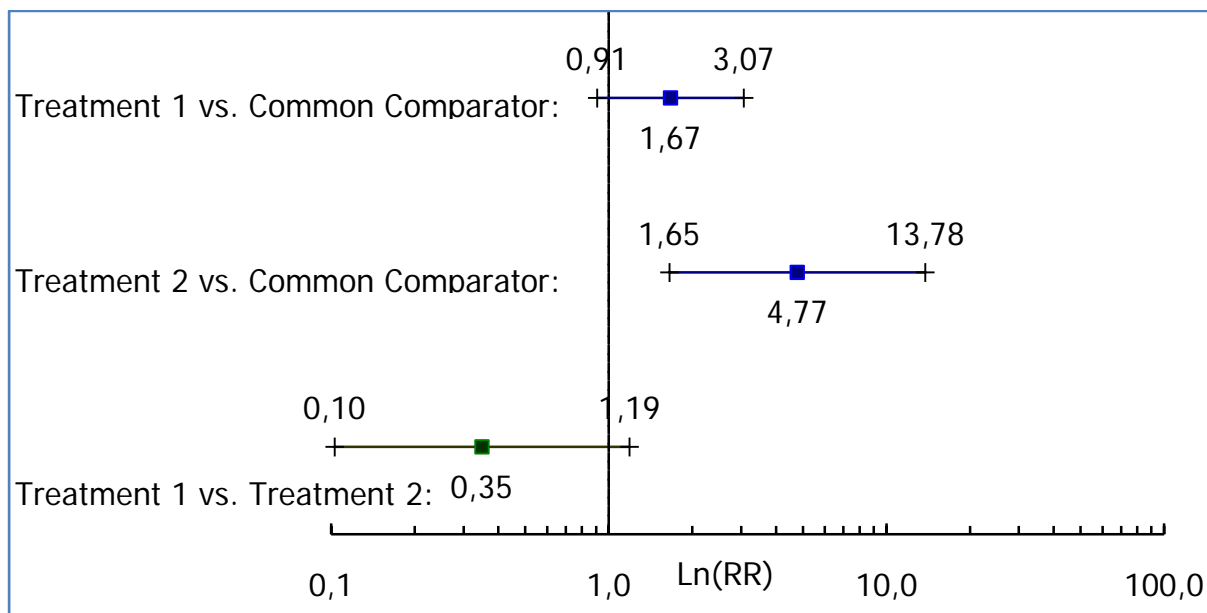
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [4], [6], [25], [26].



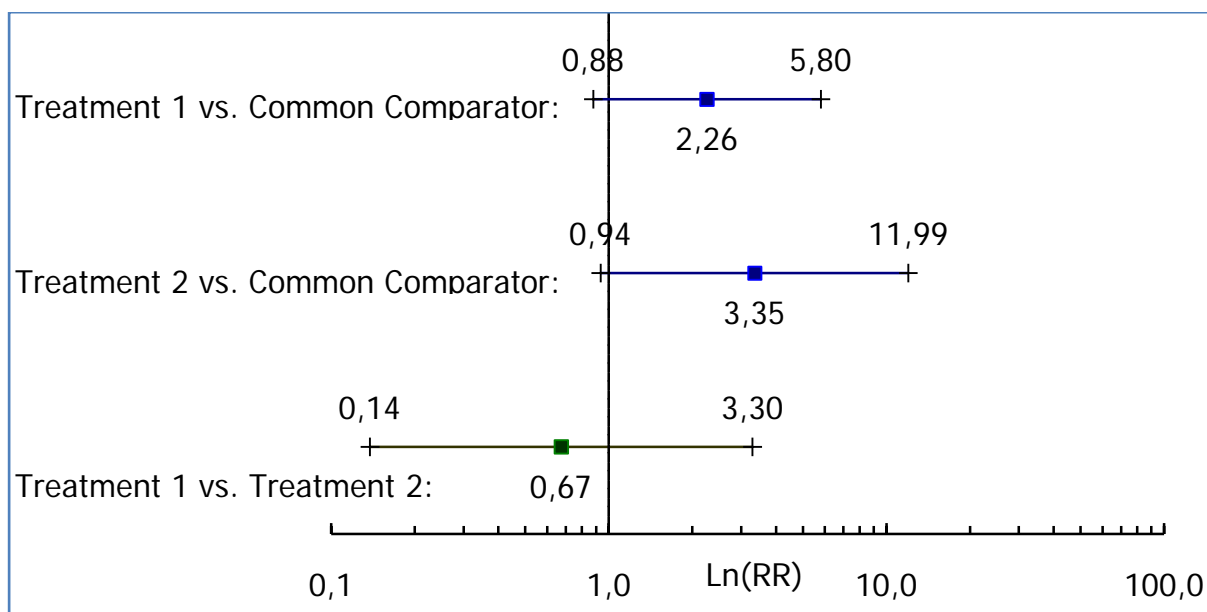
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [4], [6], [25], [26].



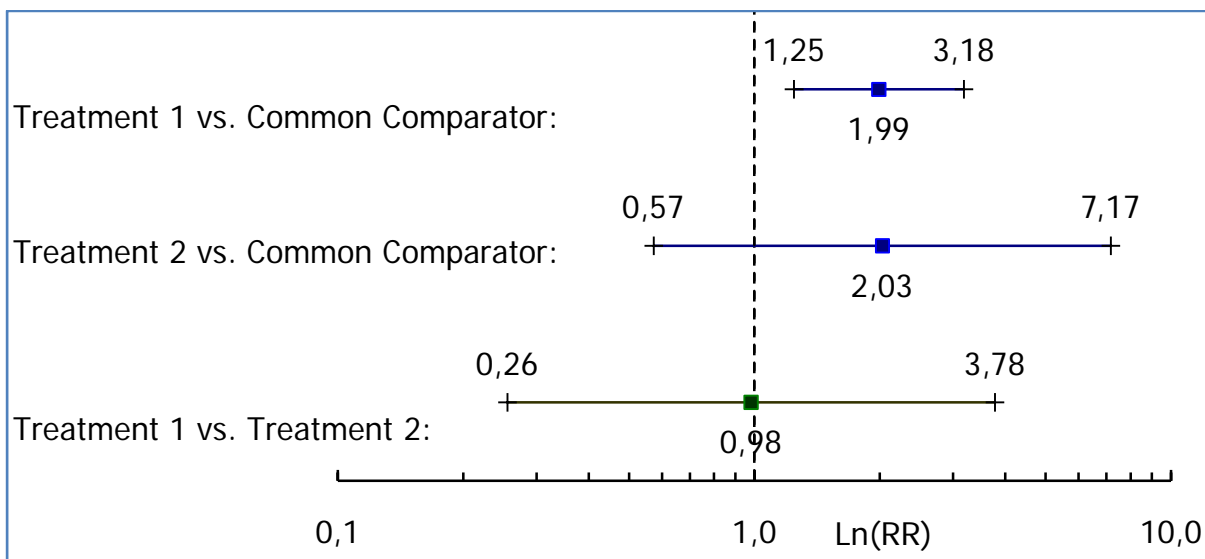
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zaparcia; dane z referencji [4], [6], [25], [26].



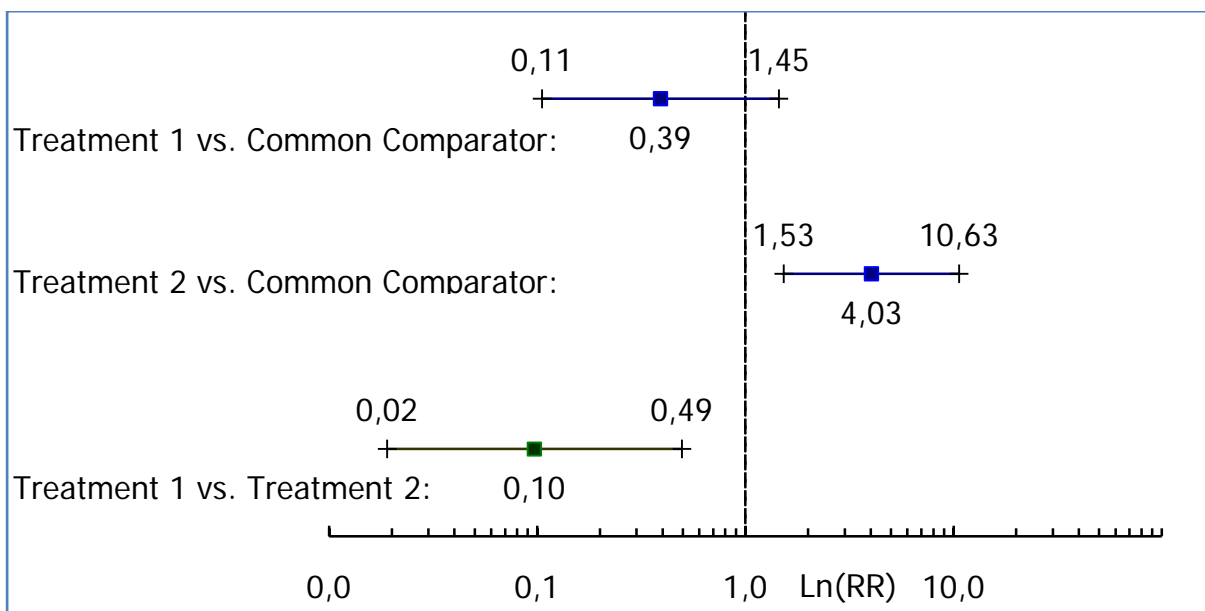
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zmęczenia; dane z referencji [4], [26].



Wykres 23. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie obrzęków obwodowych; dane z referencji [4], [26].

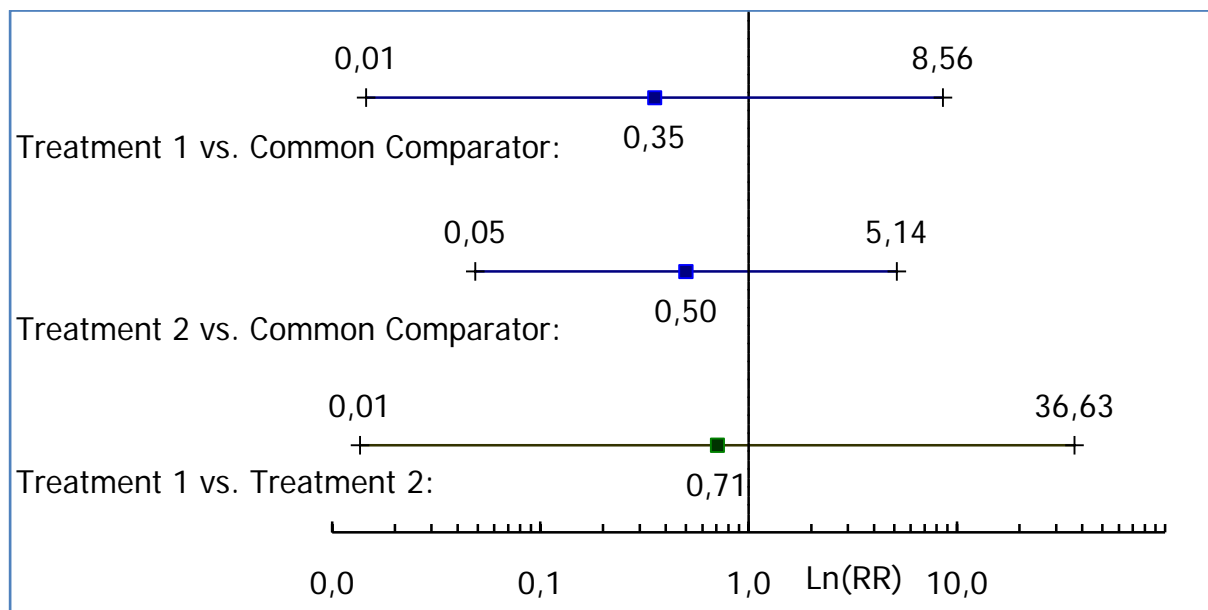


Wykres 24. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bezsenności; dane z referencji [4], [25], [26].

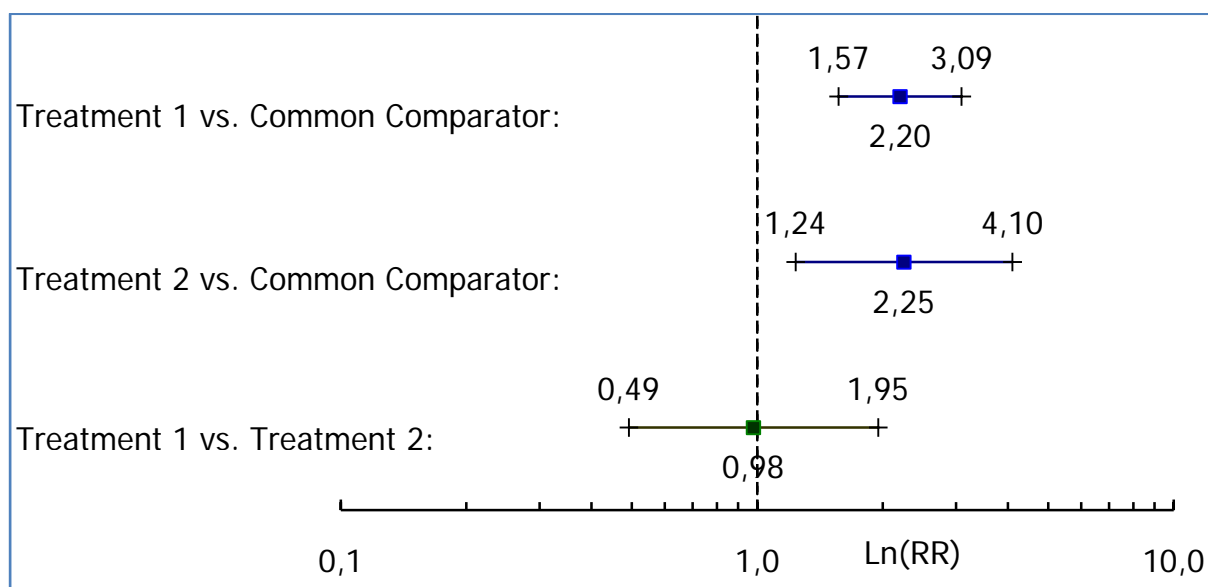


Wykres 25. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie wymiotów; dane z referencji [4], [25], [26].

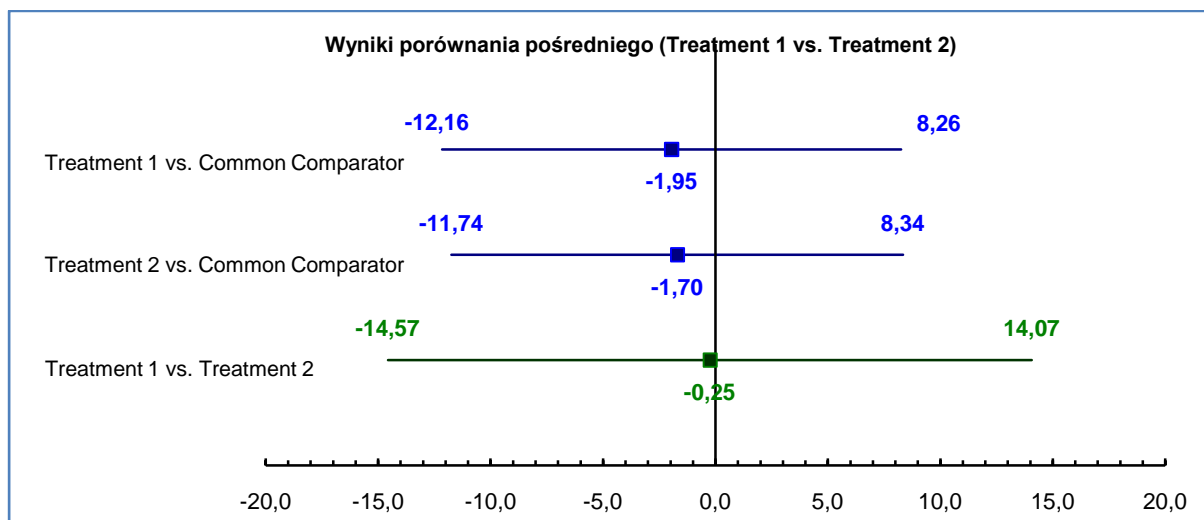
Porównanie pośrednie: pramipeksol vs ropinirol w skojarzeniu z lewodopą



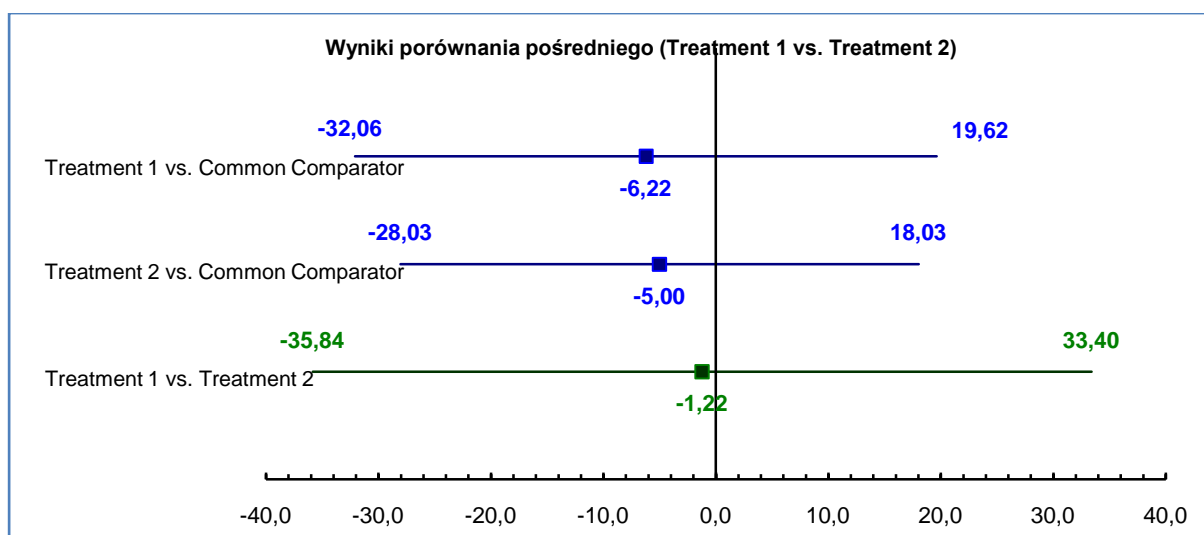
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii; dane z referencji [14], [27].



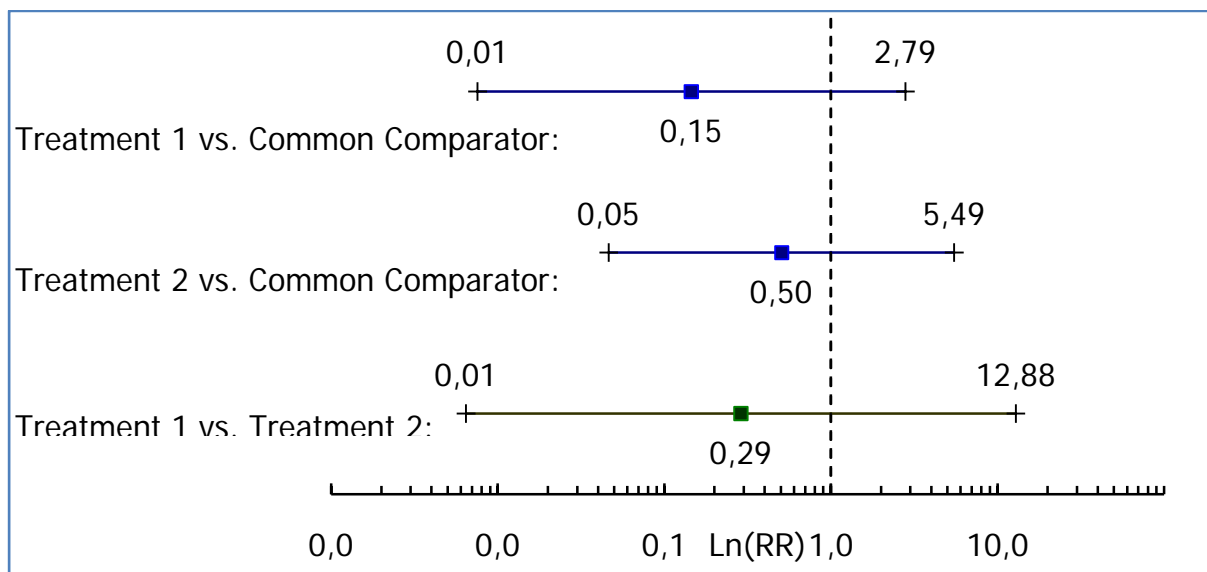
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/duża poprawa/poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [14], [27].



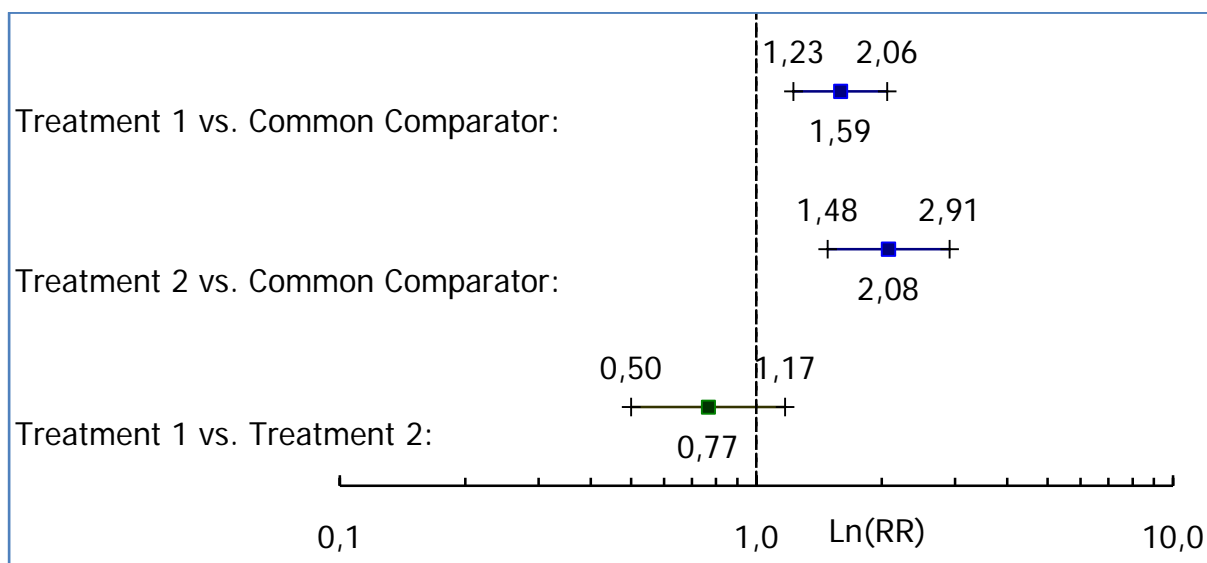
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów w subskali UPDRS II w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [14], [29].



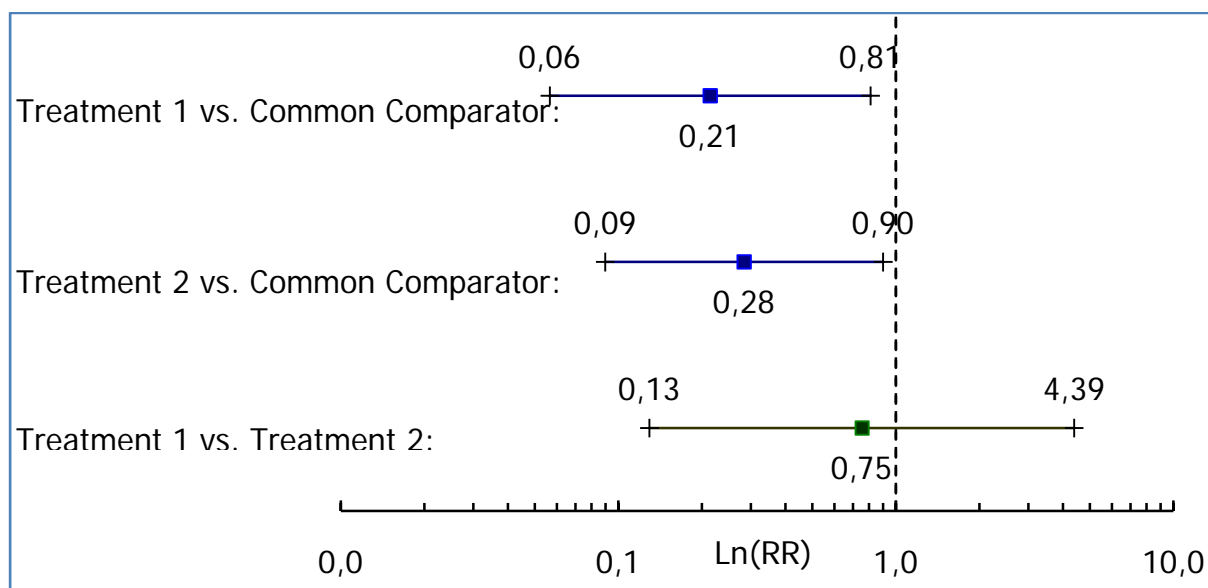
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego: średnia zmiana nasilenia objawów w subskali III w czasie trwania badania względem wartości początkowych; dane z referencji [14], [29].



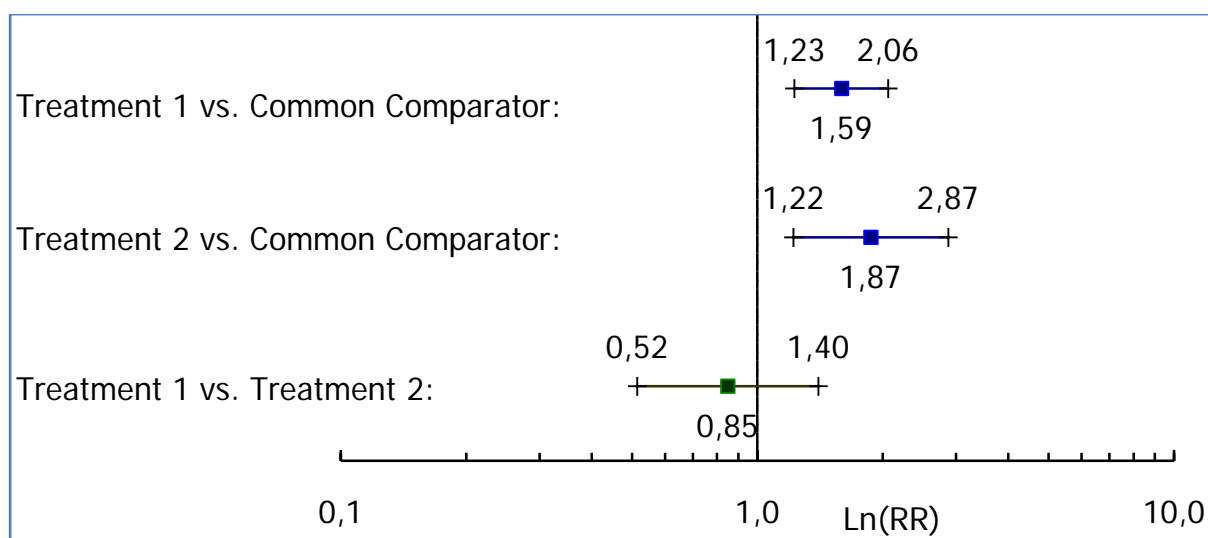
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [20], [29].



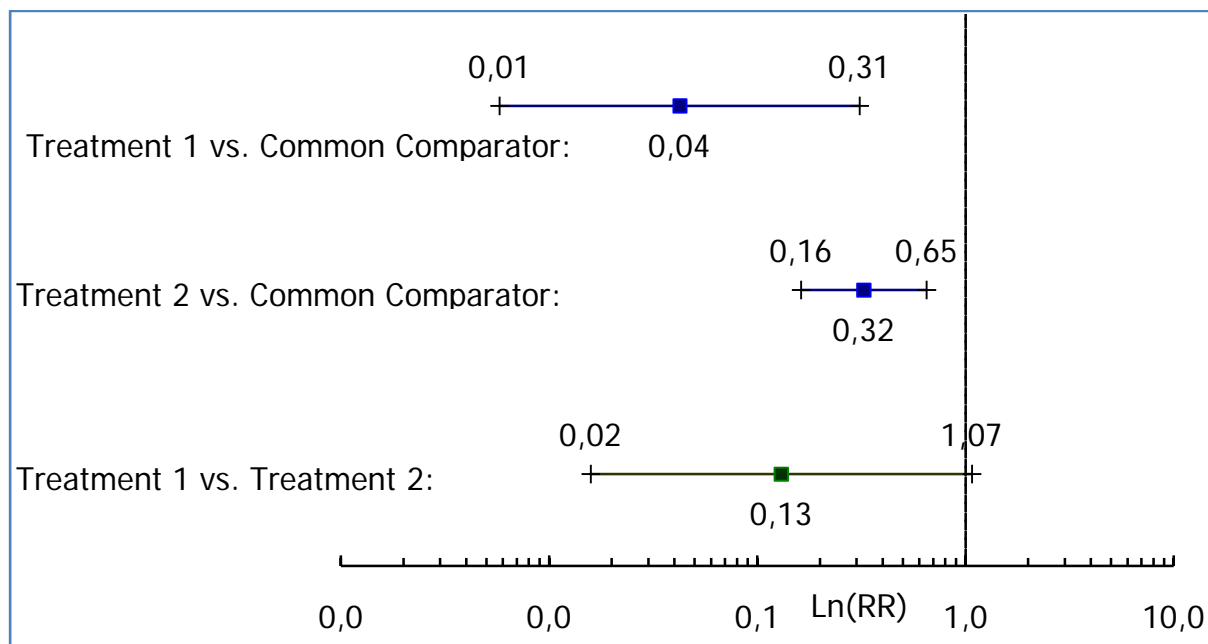
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [20], [29].



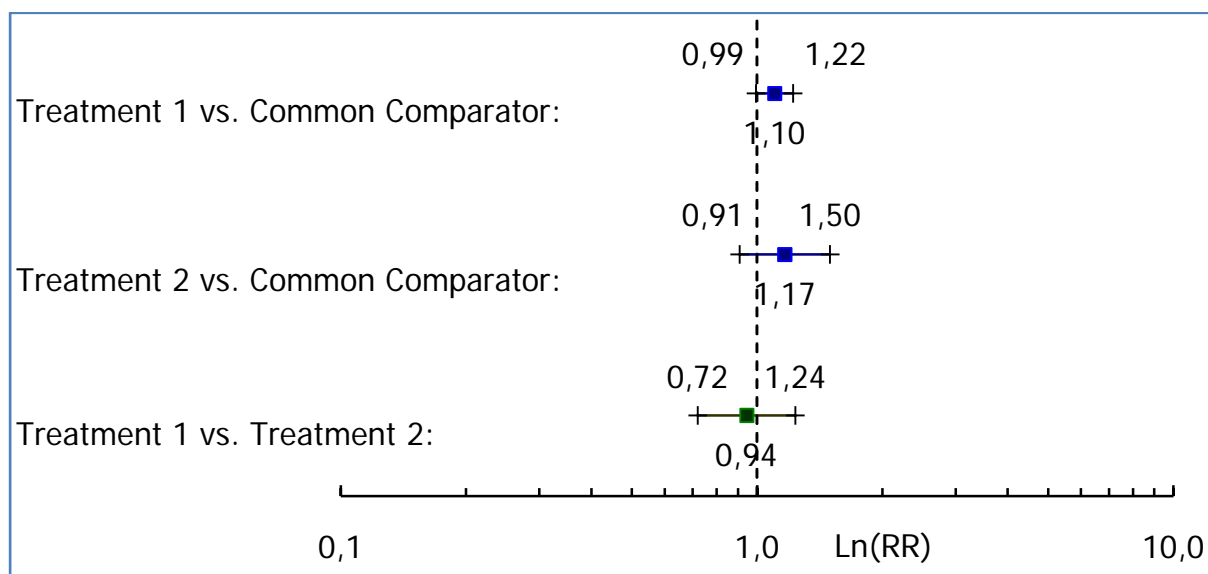
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [18], [28].



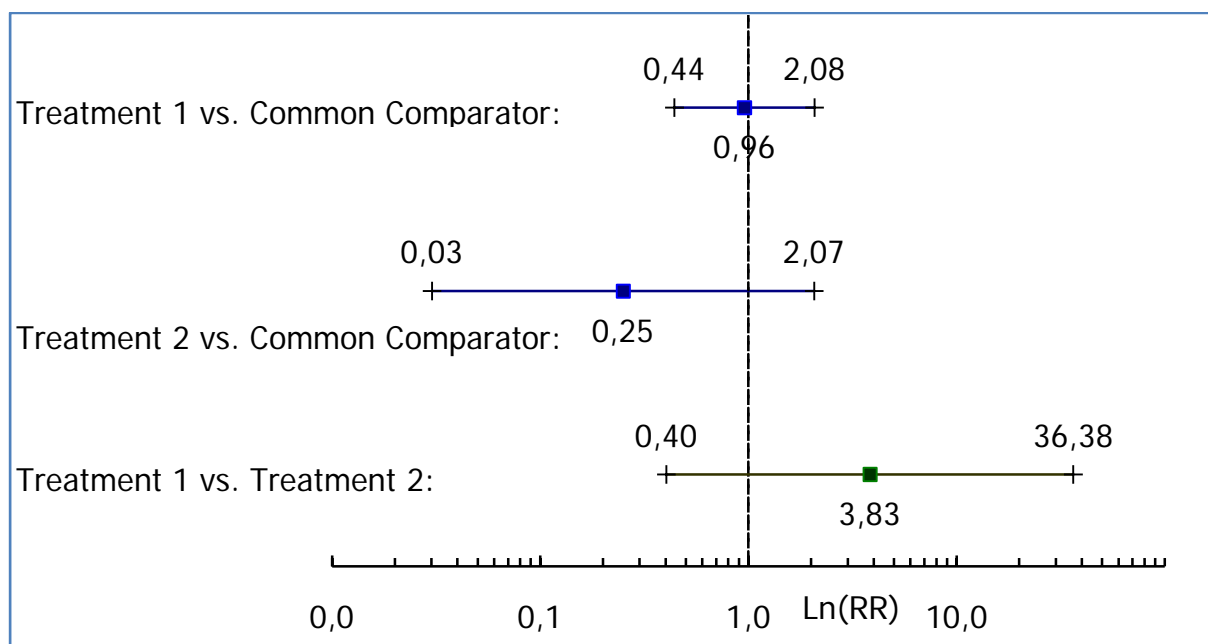
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego: odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawa stanu zdrowia (bardzo duża poprawa/duża poprawa) w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*); dane z referencji [20], [28].



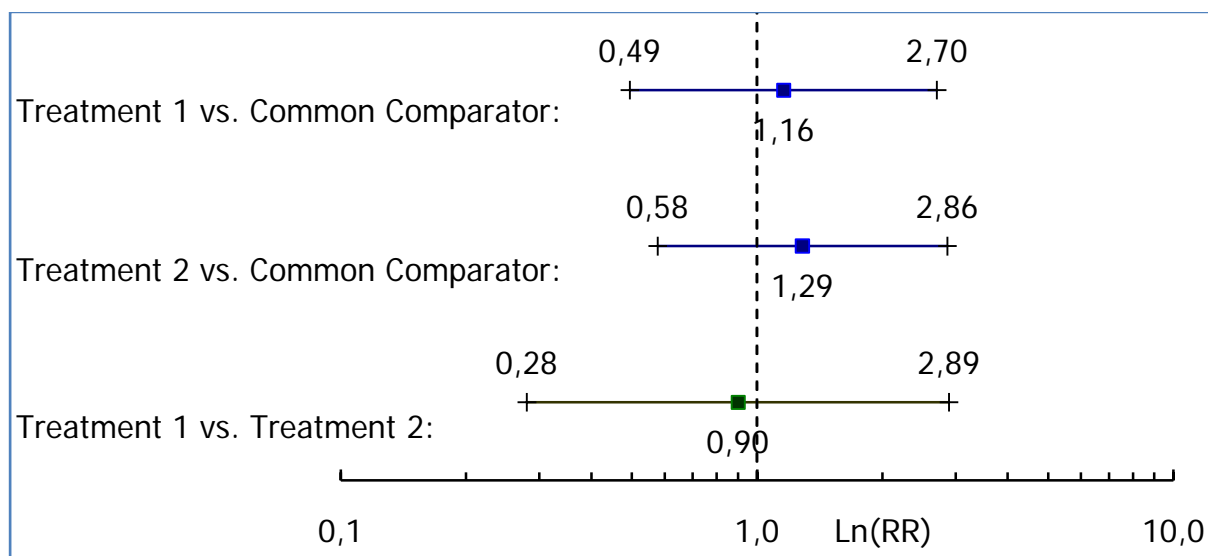
Wykres 34. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu braku/ niedostatecznej skuteczności terapii; dane z referencji [17], [30].



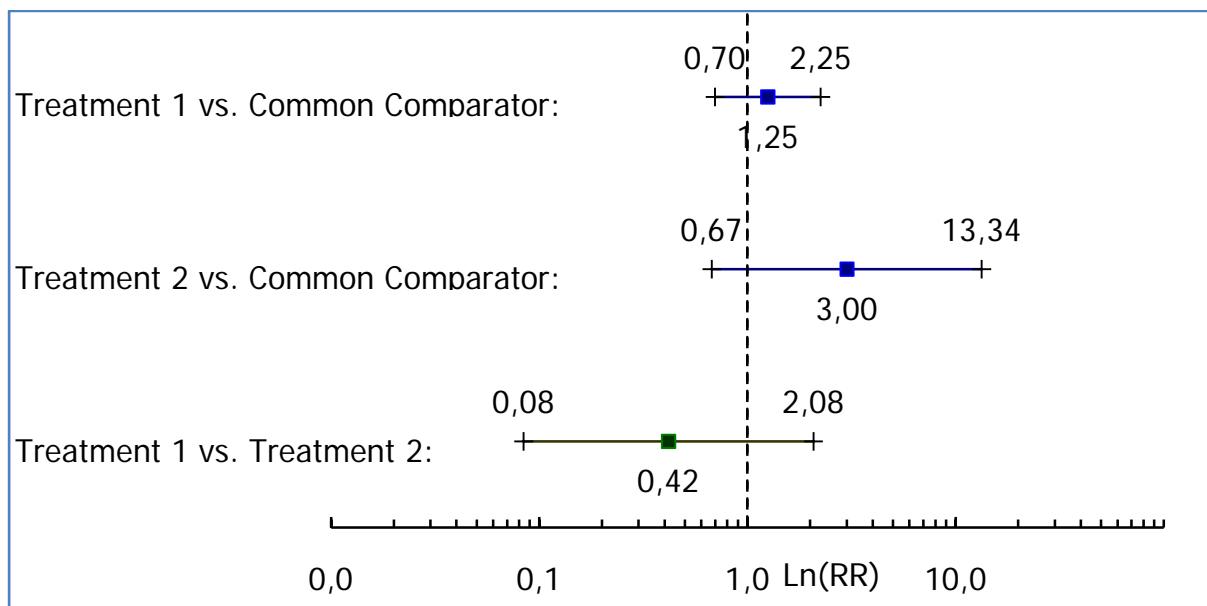
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądanego raportowanego w czasie trwania badania; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].



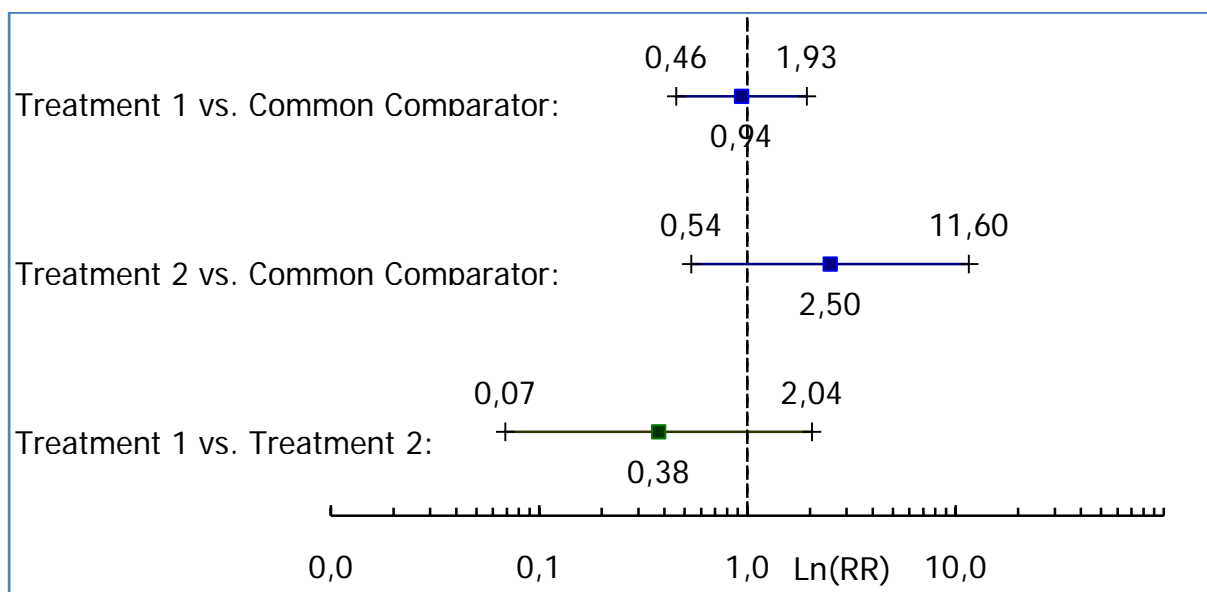
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [14], [15], [27].



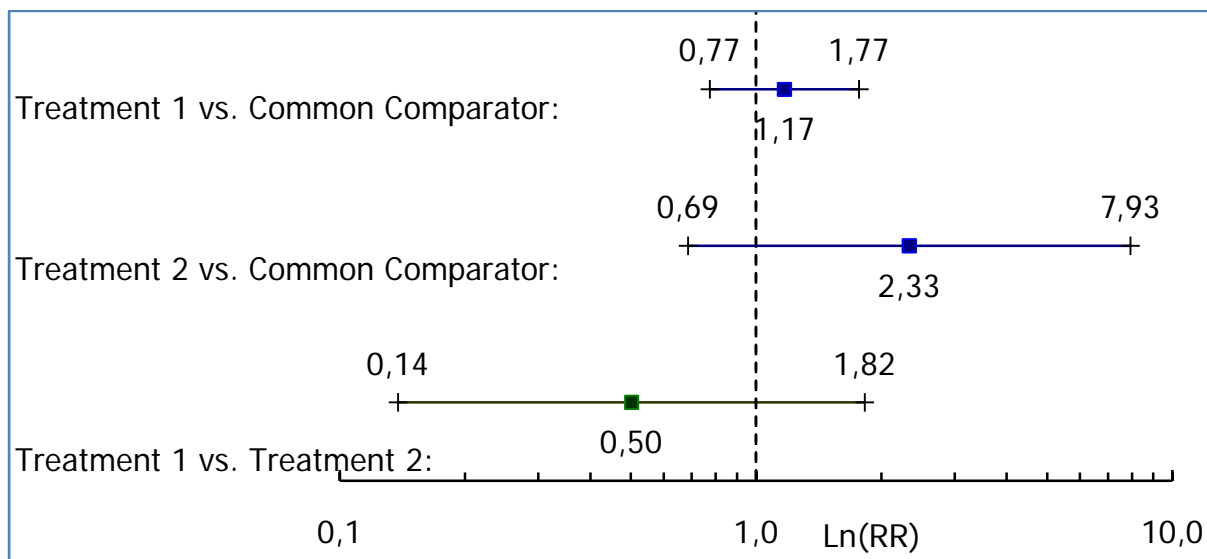
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].



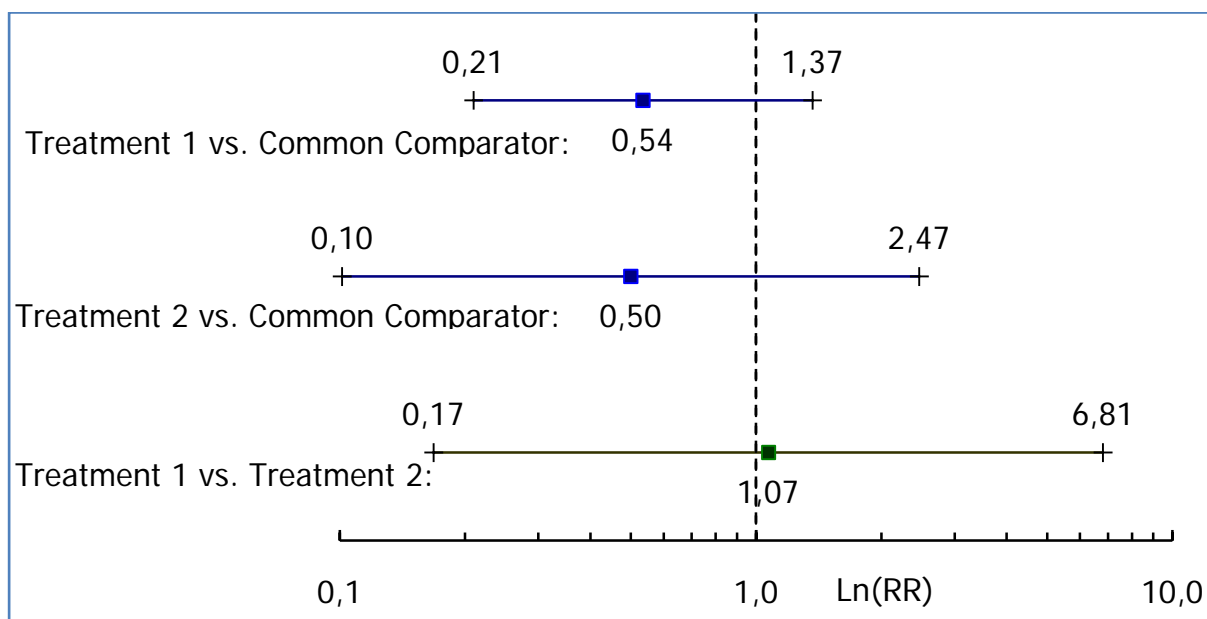
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].



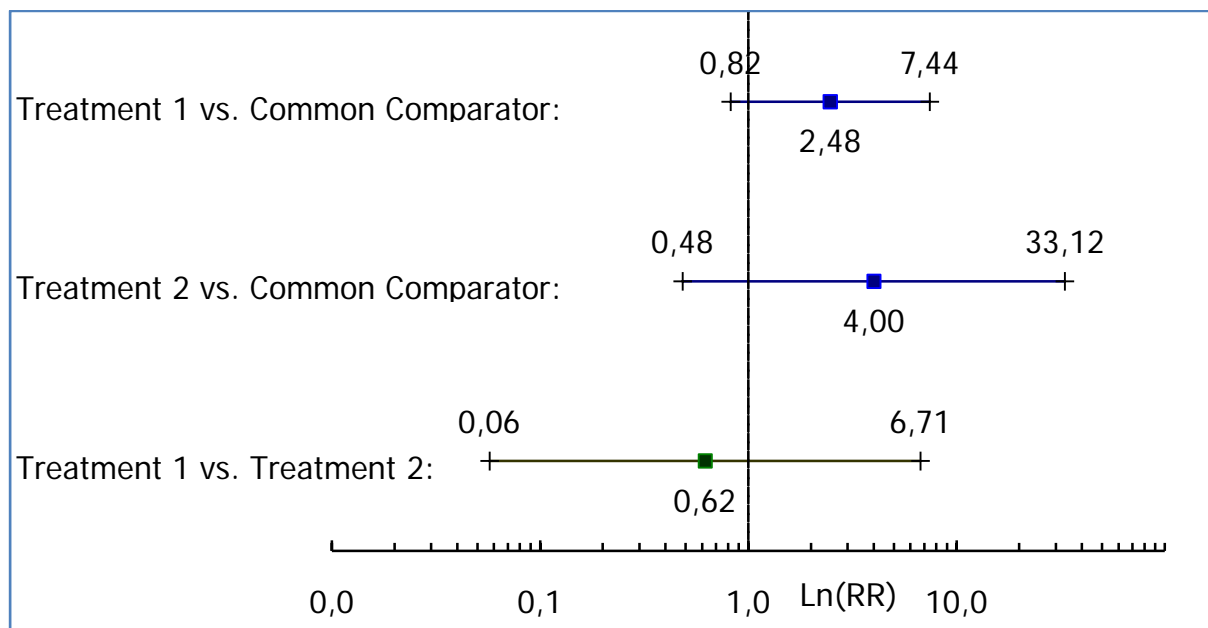
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bólu głowy; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].



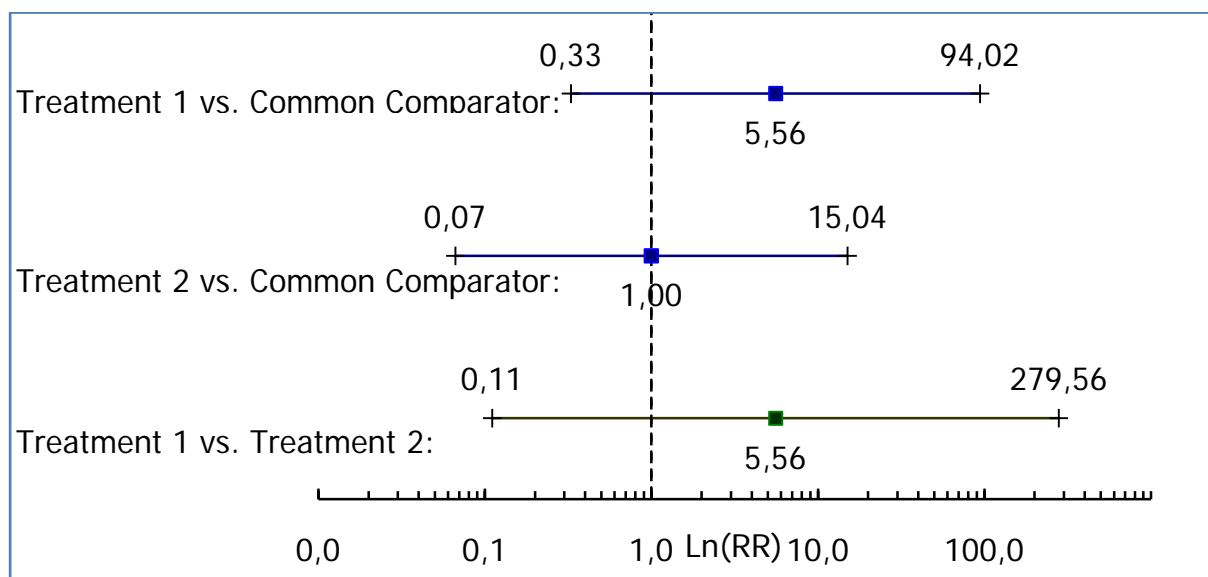
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].



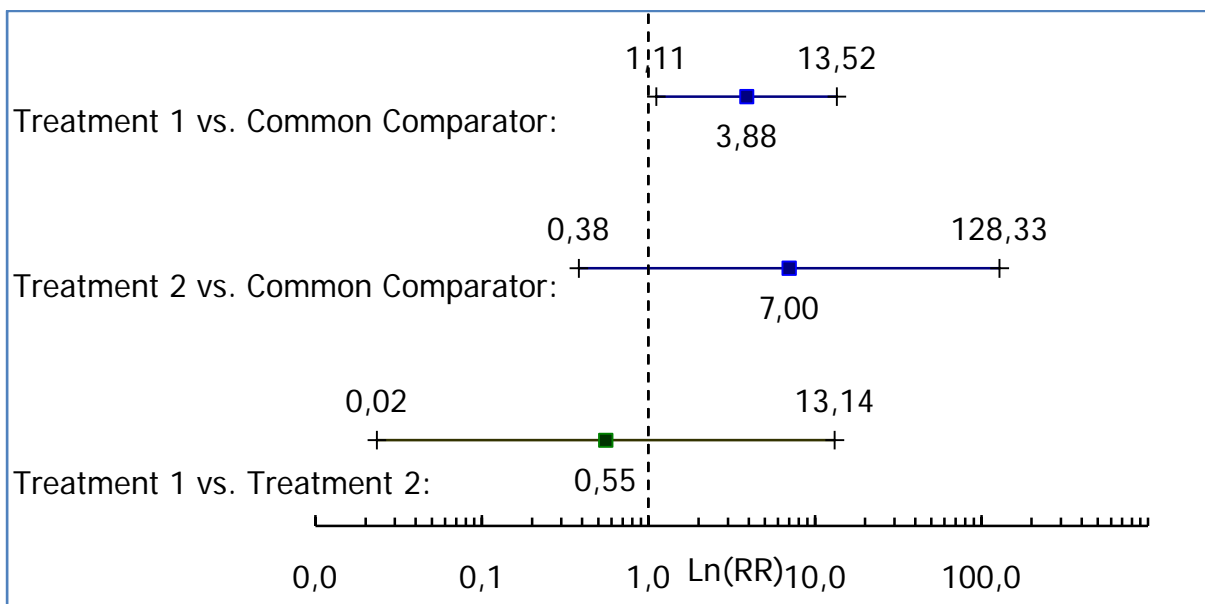
Wykres 41. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie astenii; dane z referencji [19], [27].



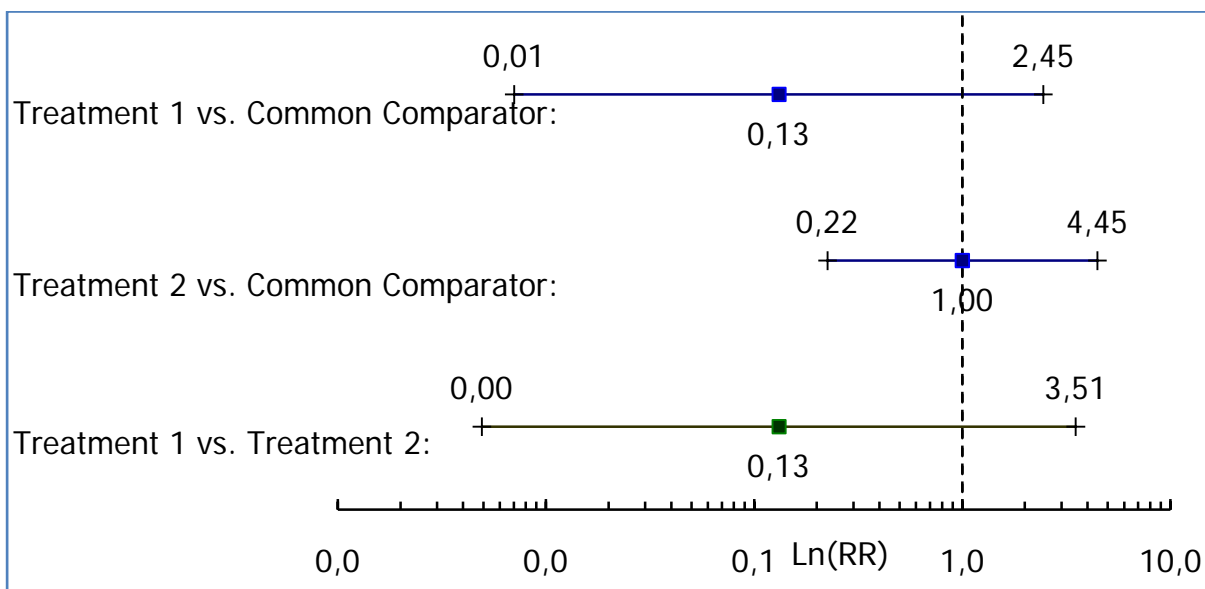
Wykres 42. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie hipotonii ortostaticznej; dane z referencji [12], [14], [15], [27].



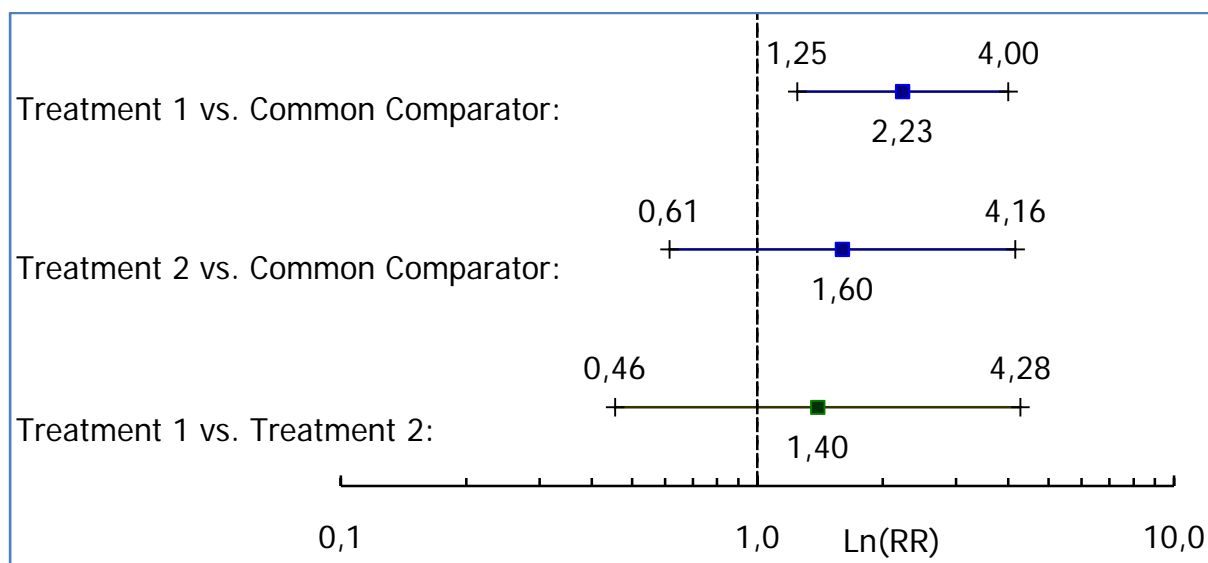
Wykres 43. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie splątania; dane z referencji [19], [27].



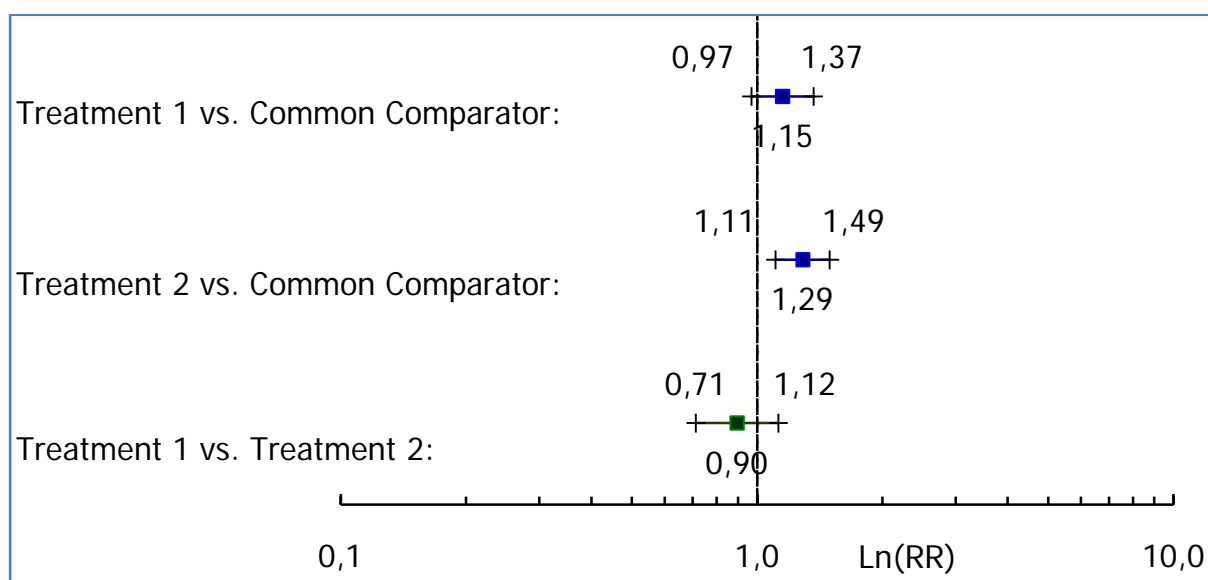
Wykres 44. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie wymiotów; dane z referencji [14], [27].



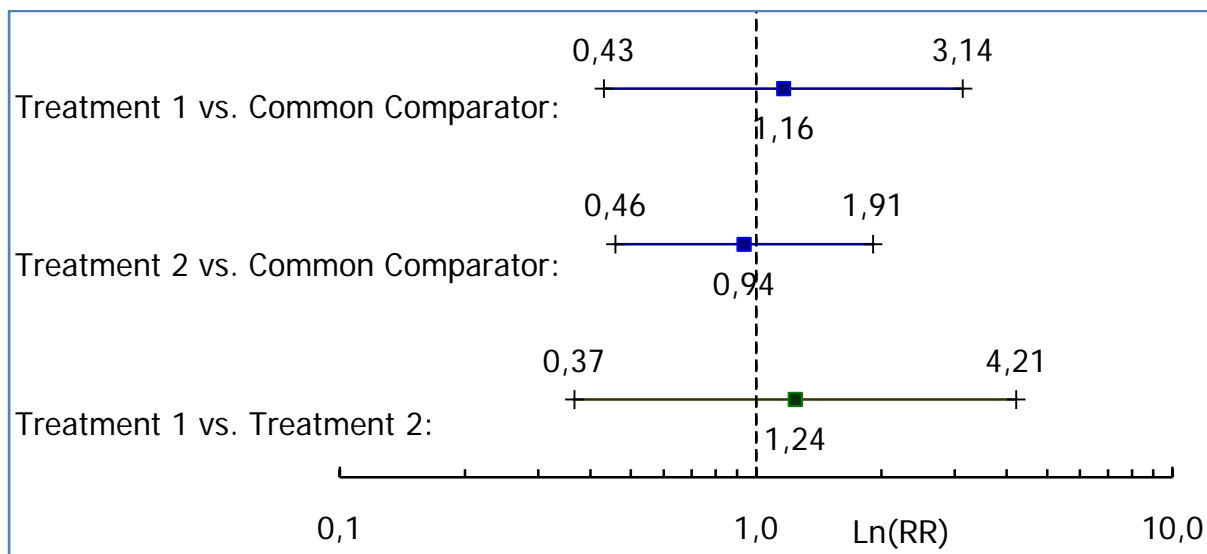
Wykres 45. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bólu brzucha; dane z referencji [12], [27].



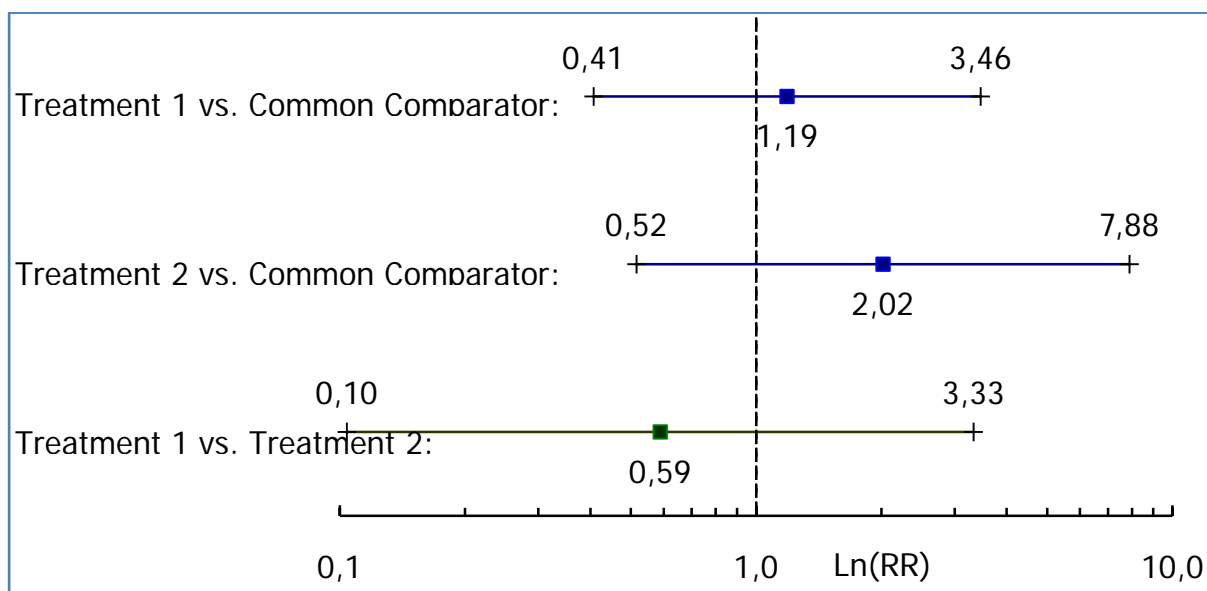
Wykres 46. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinezy; dane z referencji [12], [14], [15], [19], [27].



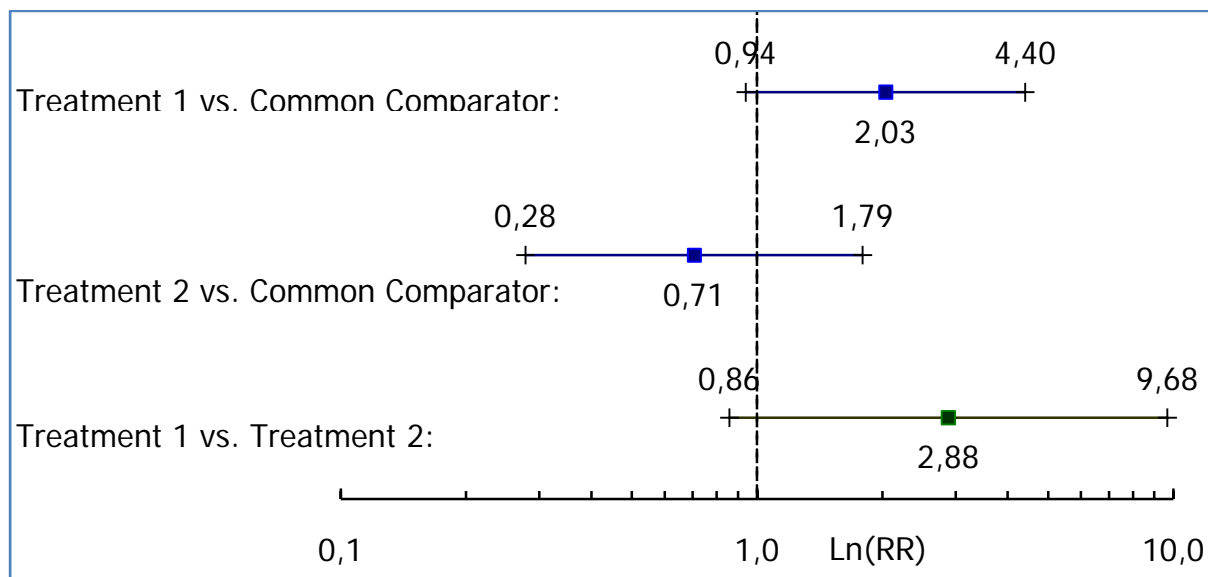
Wykres 47. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [20], [29].



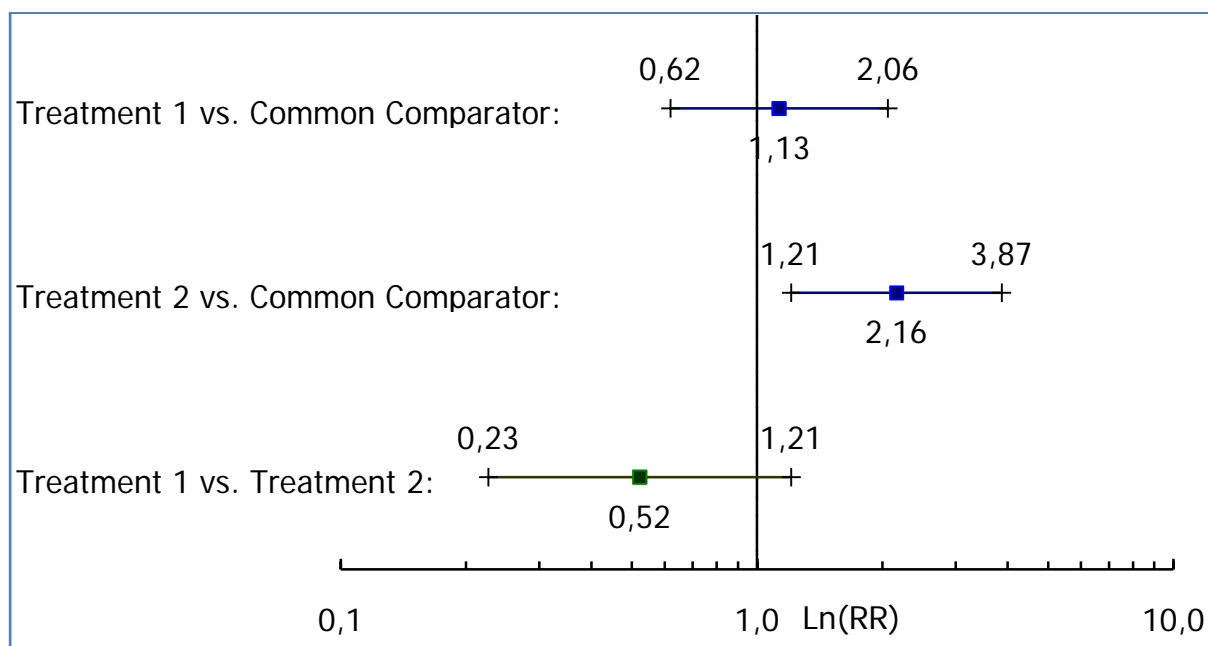
Wykres 48. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [20], [29].



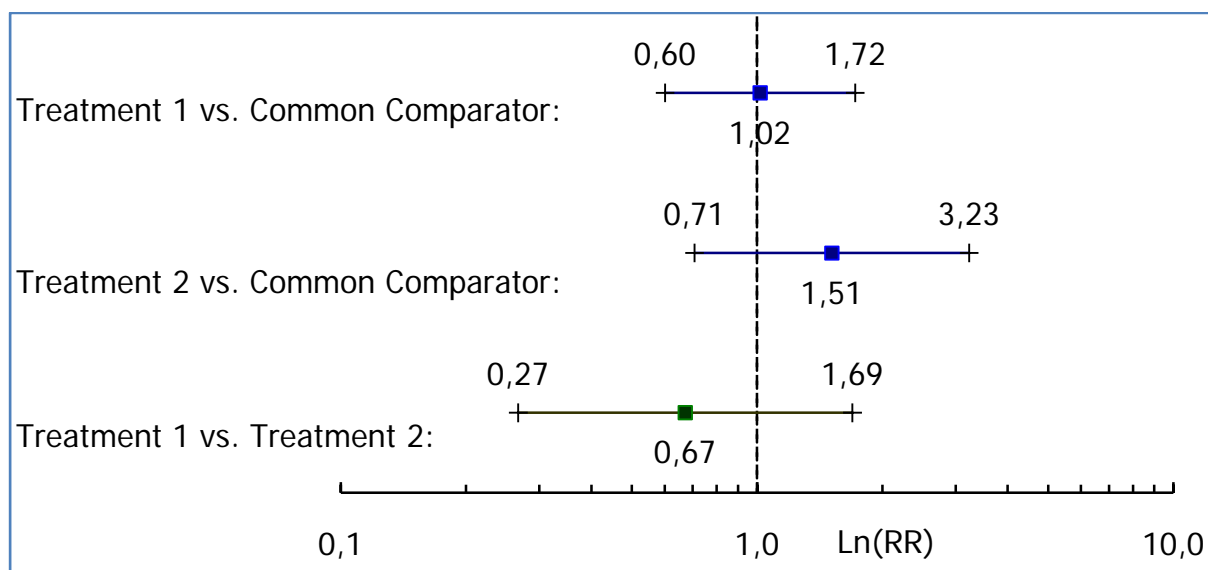
Wykres 49. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych; dane z referencji [20], [29].



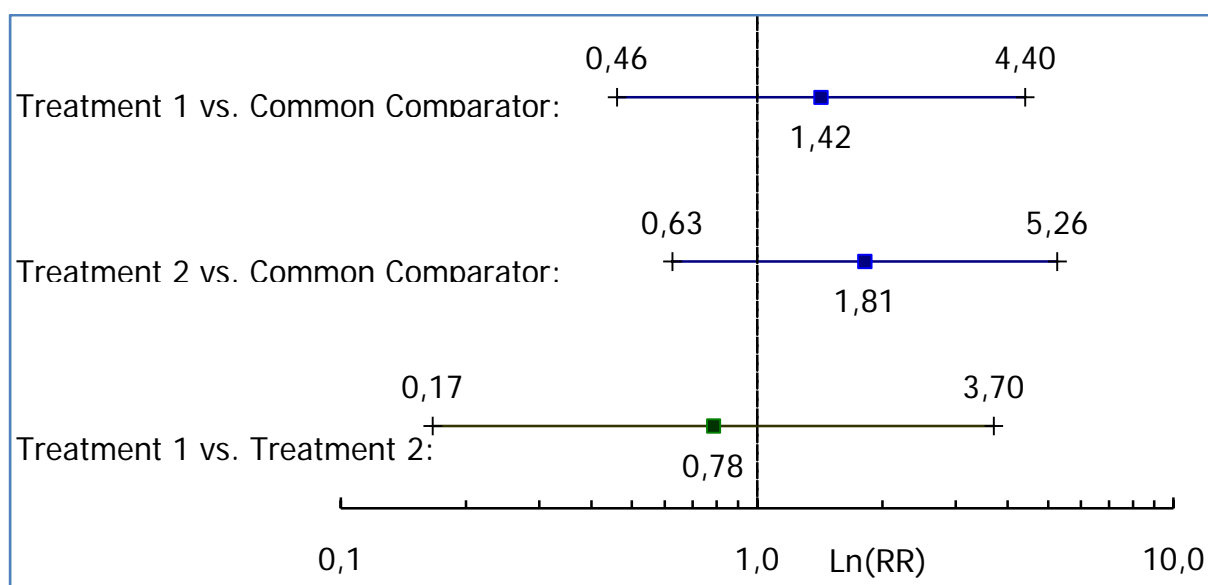
Wykres 50. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [20], [29].



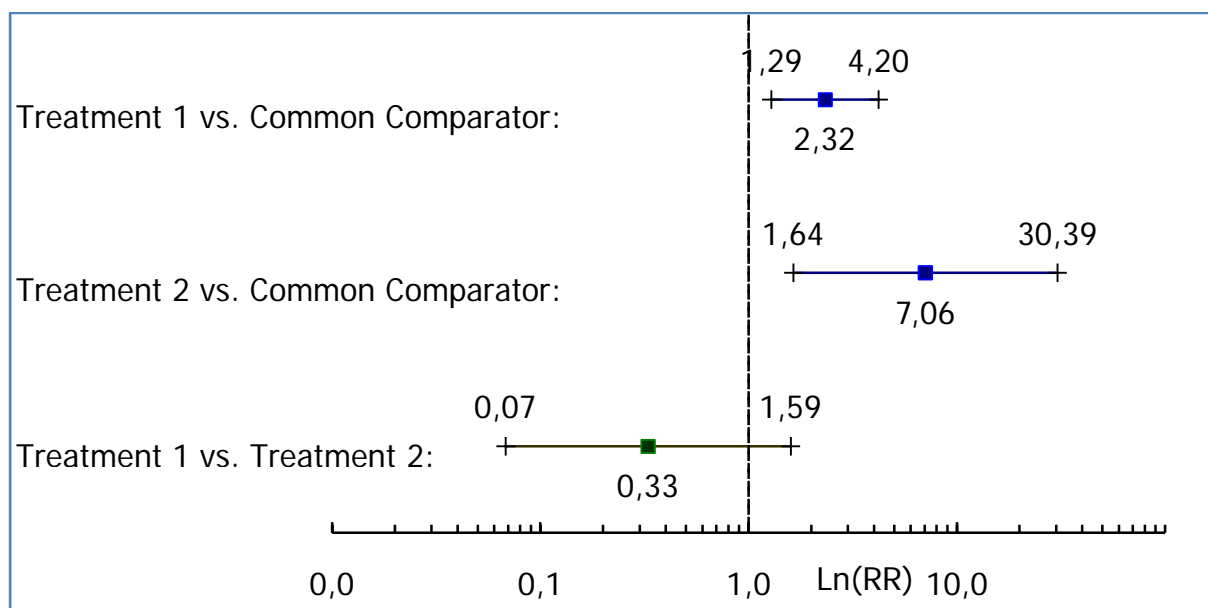
Wykres 51. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [20], [29].



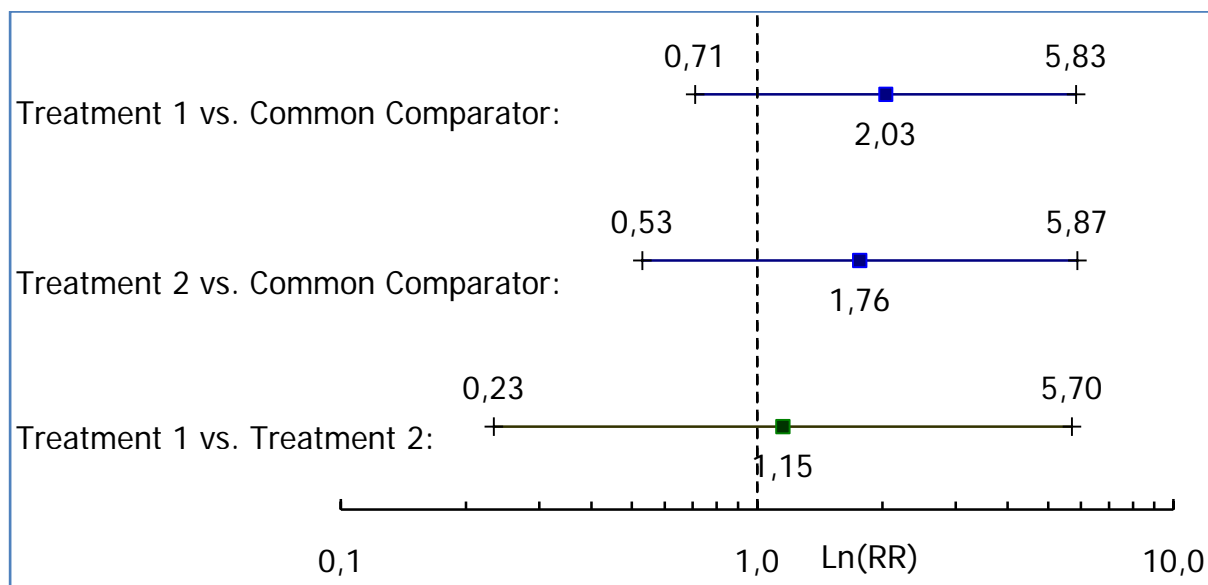
Wykres 52. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [20], [29].



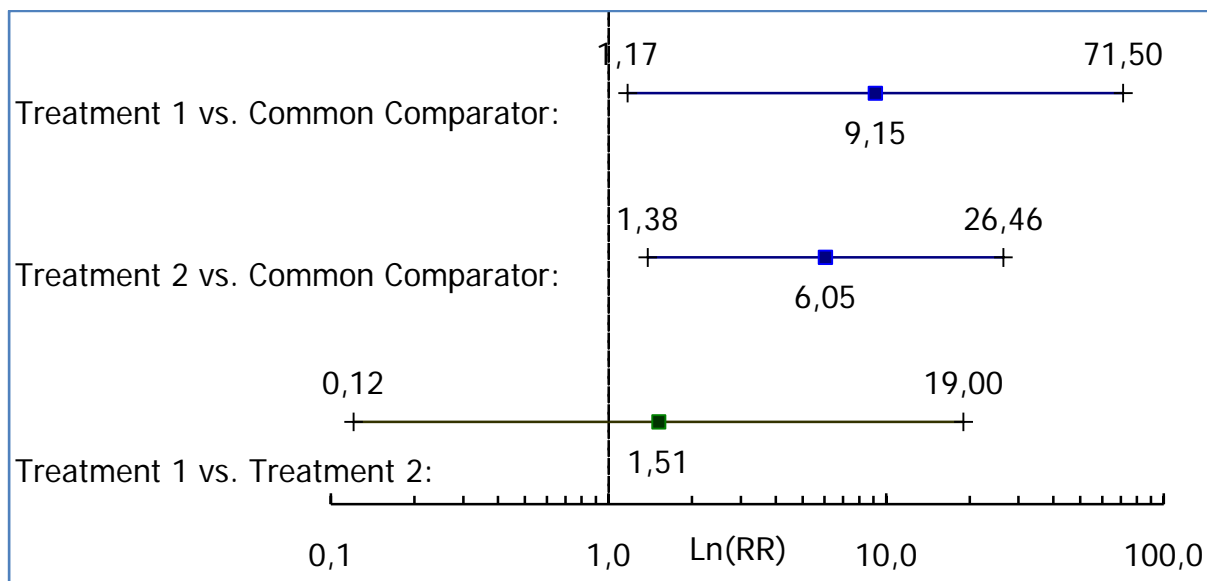
Wykres 53. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie bólu głowy; dane z referencji [20], [29].



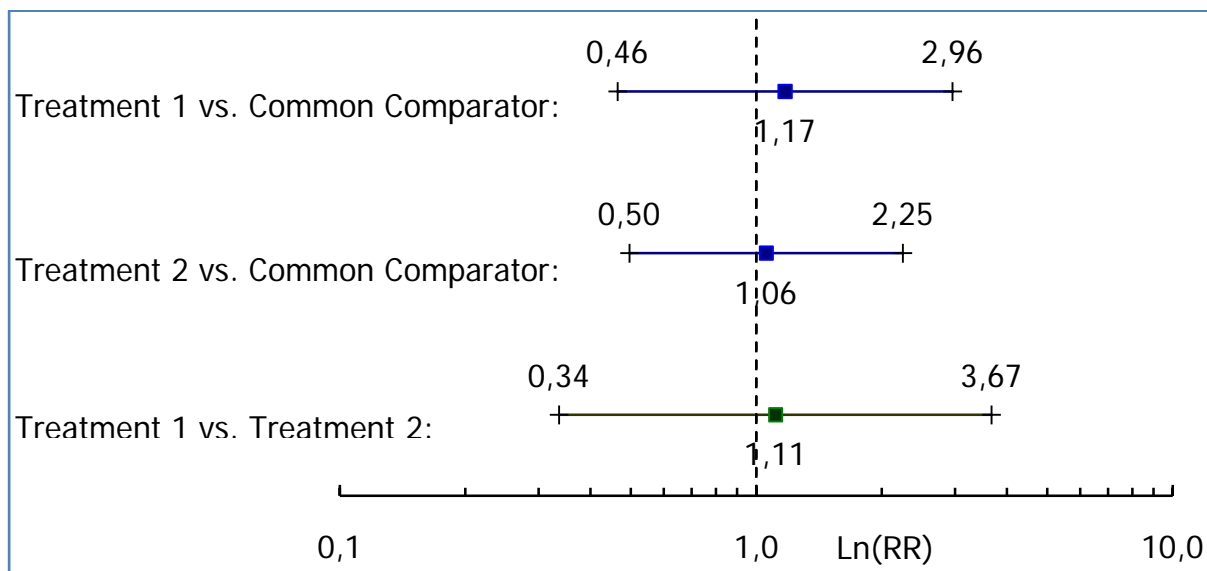
Wykres 54. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinezy; dane z referencji [20], [29].



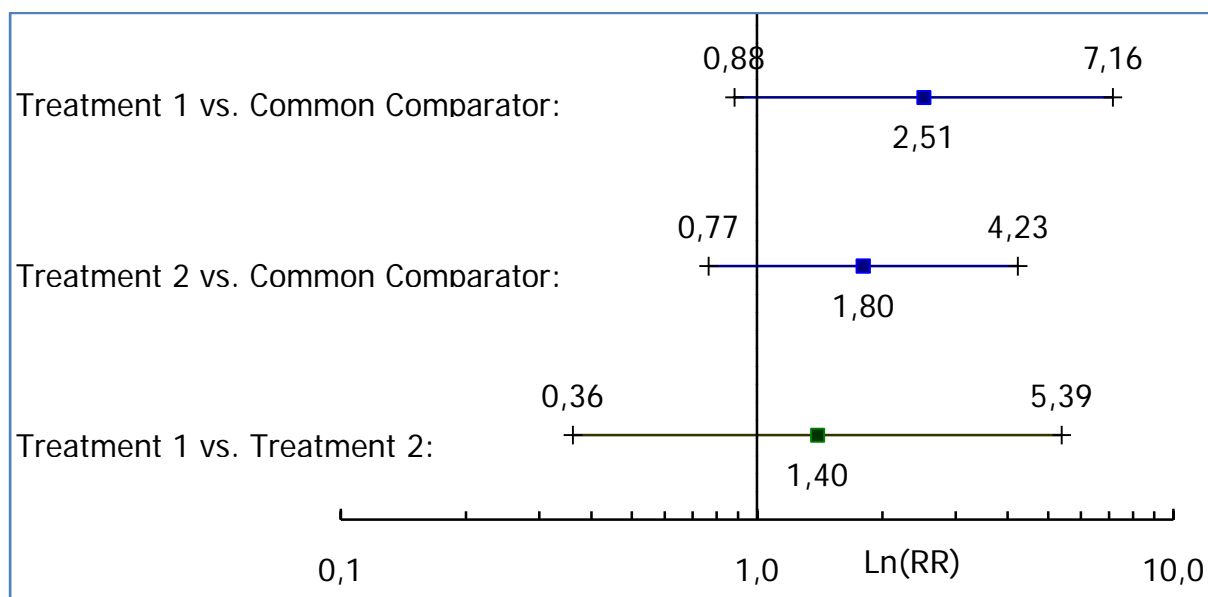
Wykres 55. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie wymiotów; dane z referencji [20], [29].



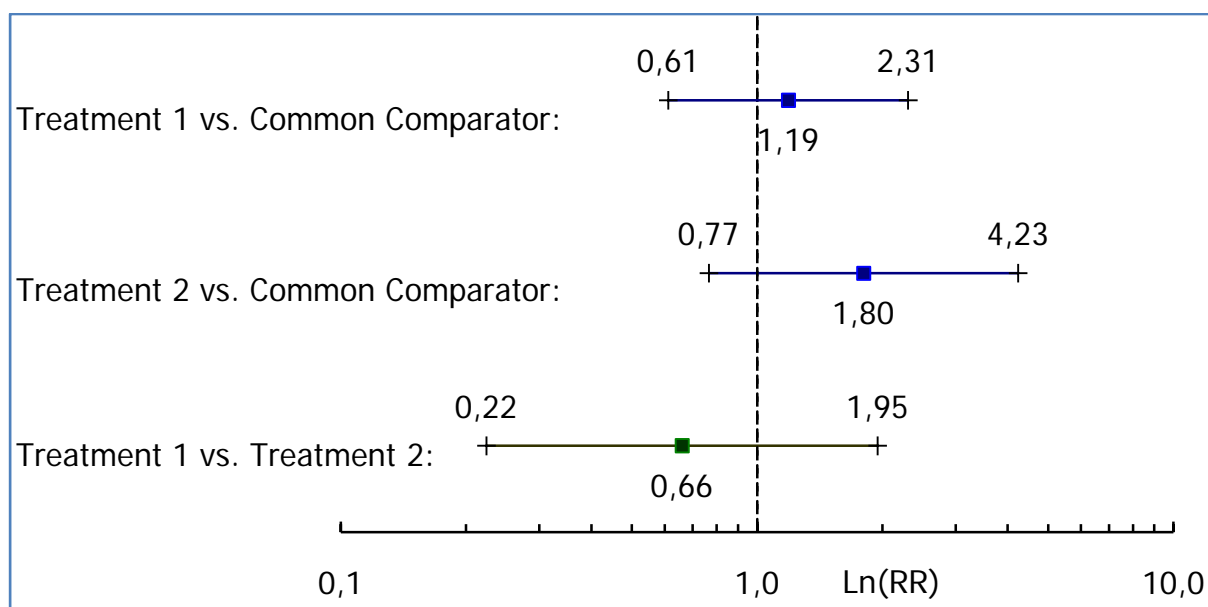
Wykres 56. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie halucynacji; dane z referencji [20], [29].



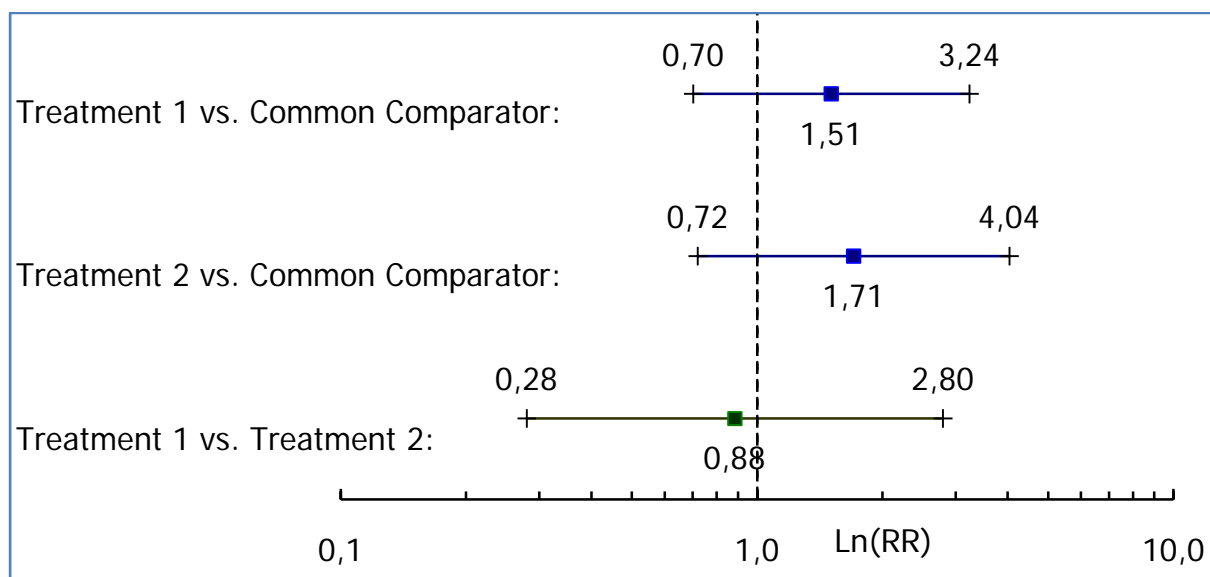
Wykres 57. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [18], [28].



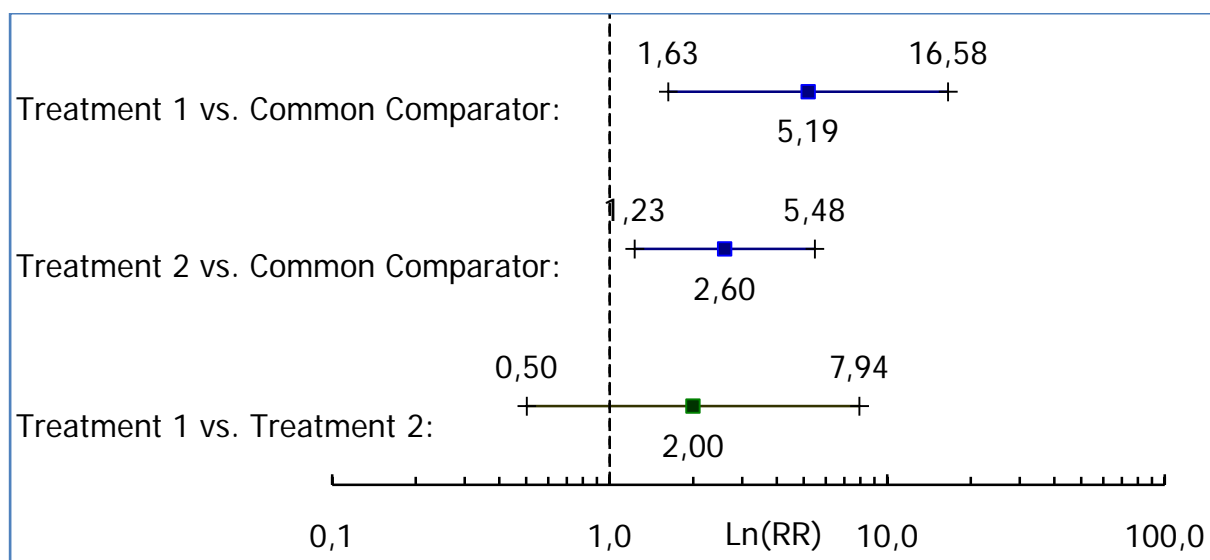
Wykres 58. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [18], [28].



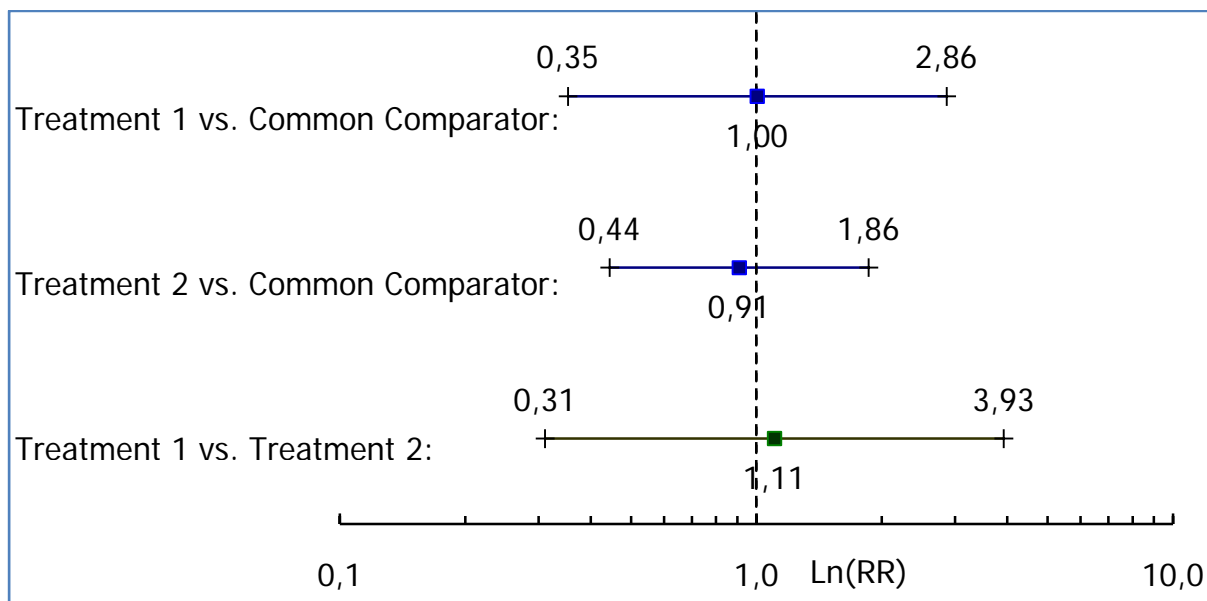
Wykres 59. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [18], [28].



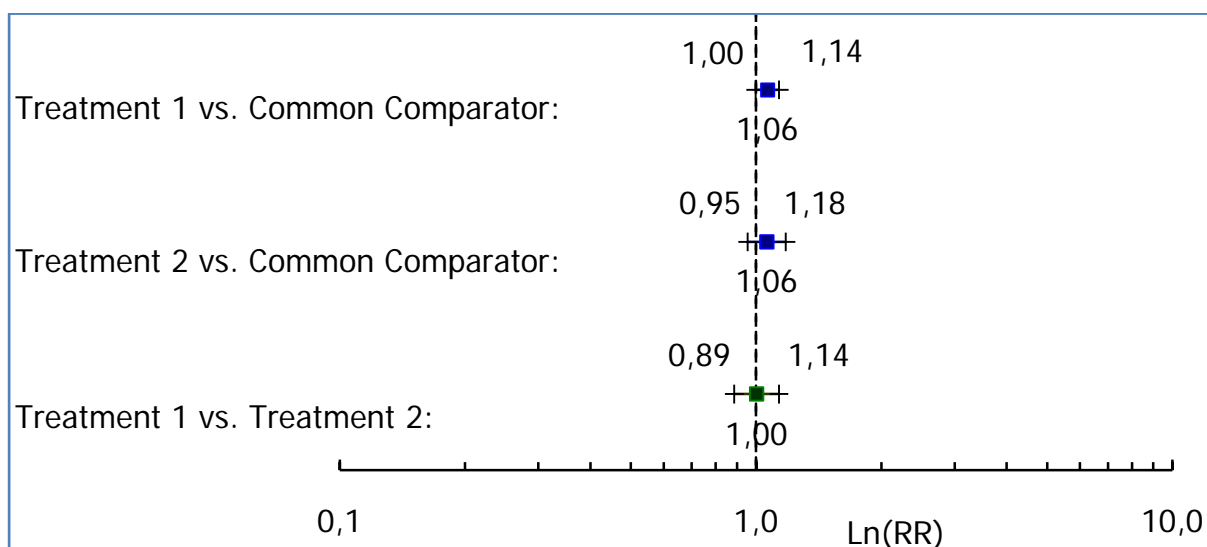
Wykres 60. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie senności; dane z referencji [18], [28].



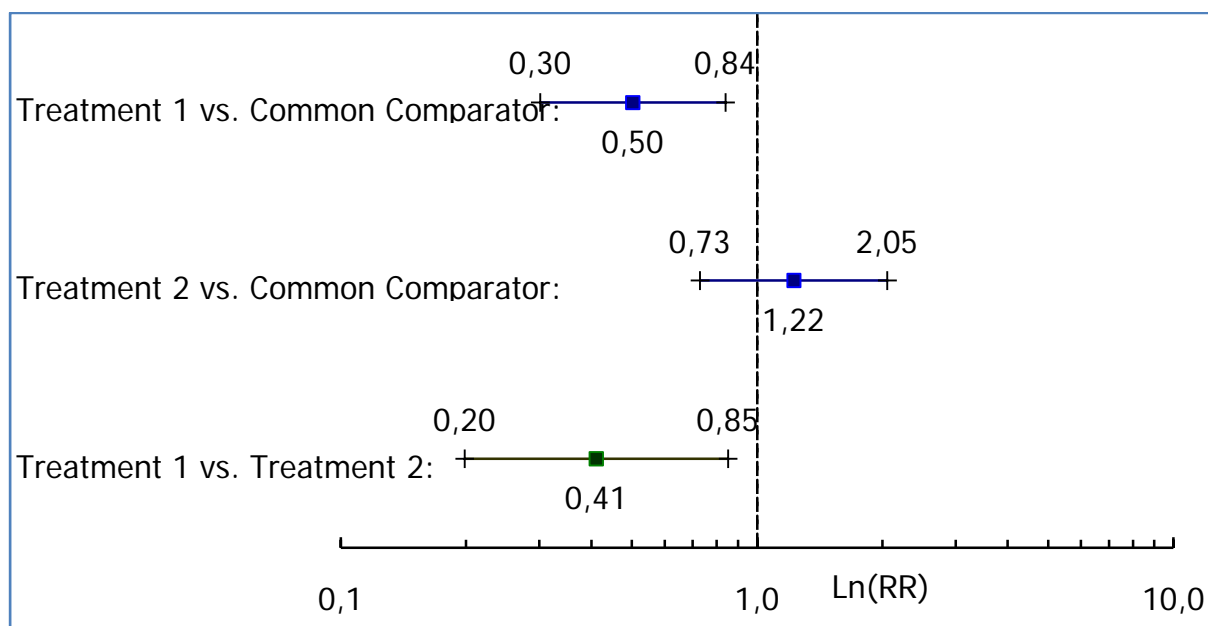
Wykres 61. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinez; dane z referencji [18], [28].



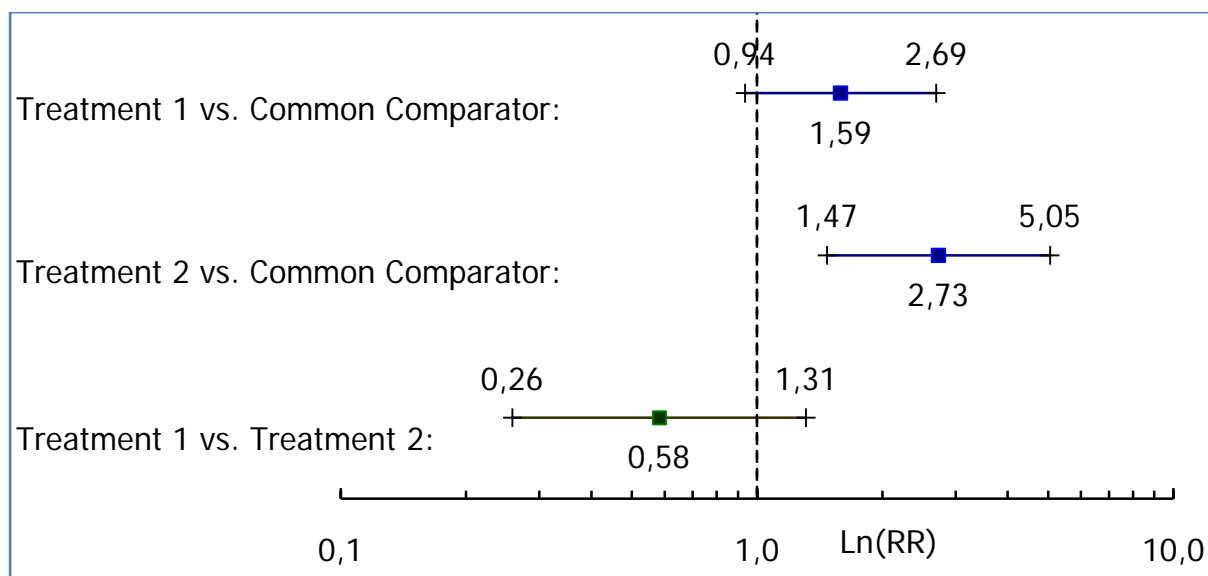
Wykres 62. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie hipotonii ortostaticznej; dane z referencji [18], [28].



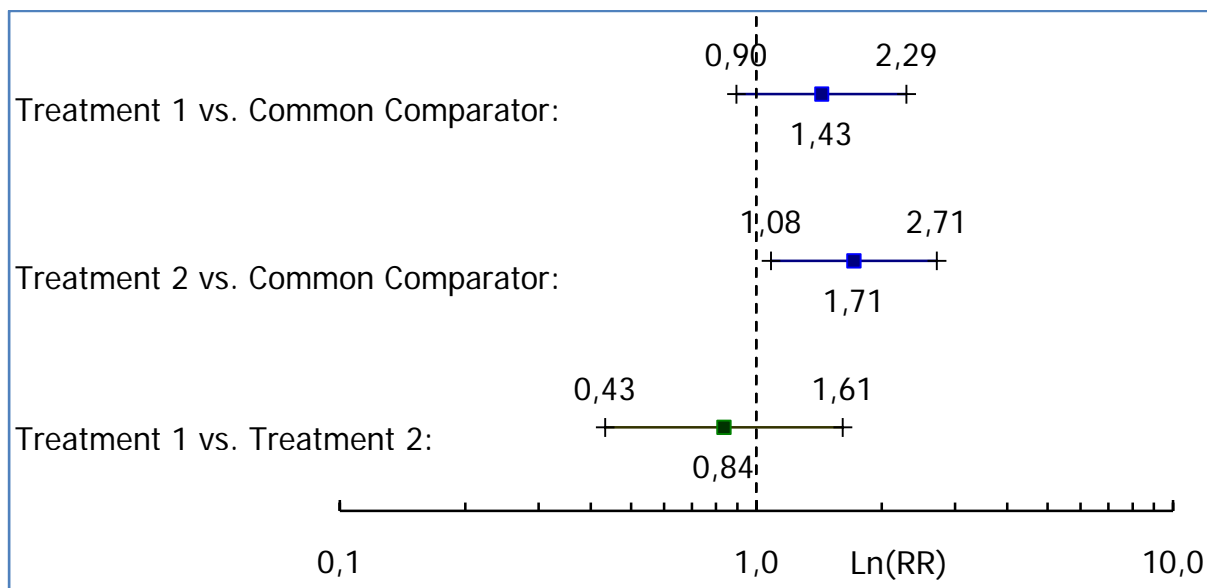
Wykres 63. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane w czasie trwania badania; dane z referencji [13], [30].



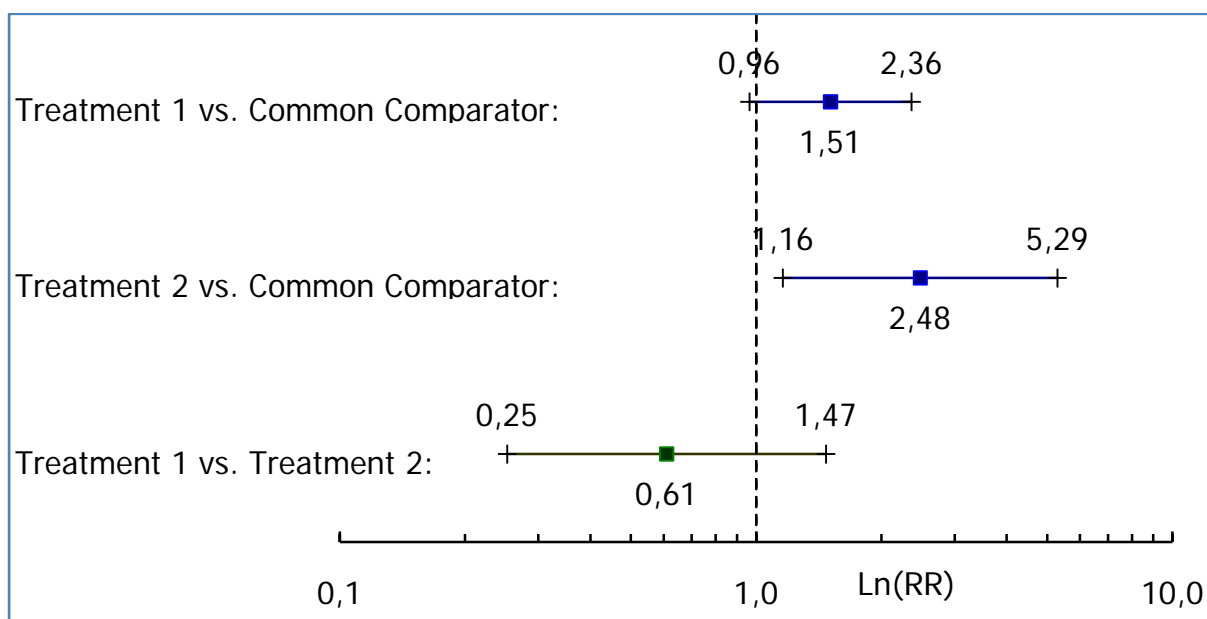
Wykres 64. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [13], [30].



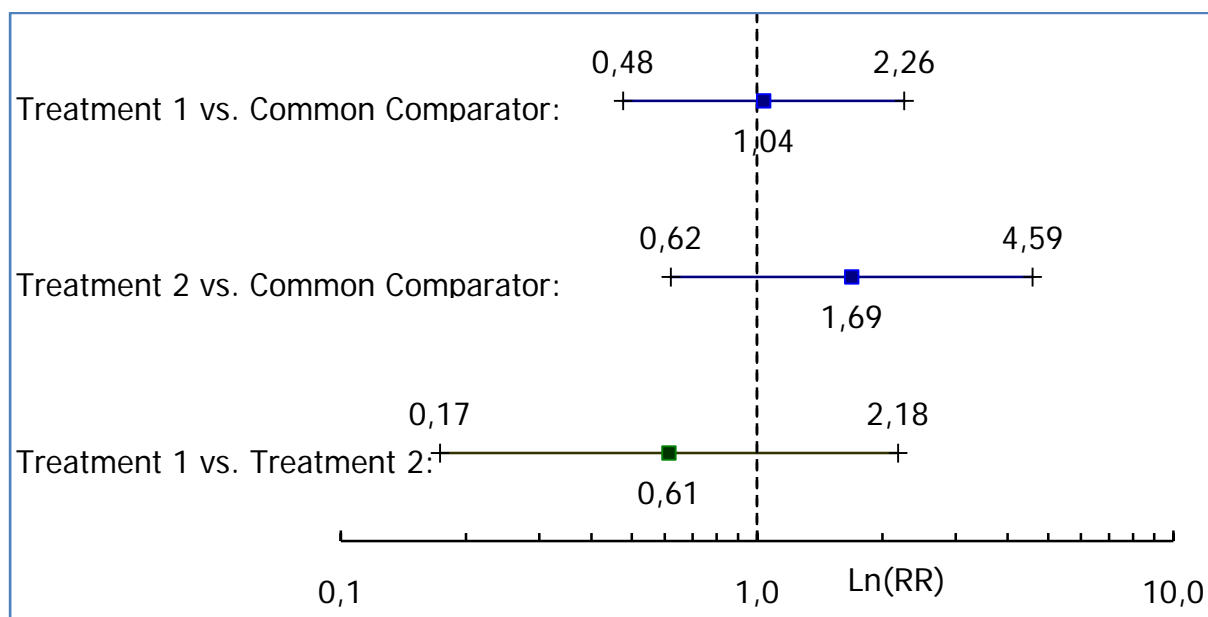
Wykres 65. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie zawrotów głowy; dane z referencji [13], [30].



Wykres 66. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie nudności; dane z referencji [13], [30].

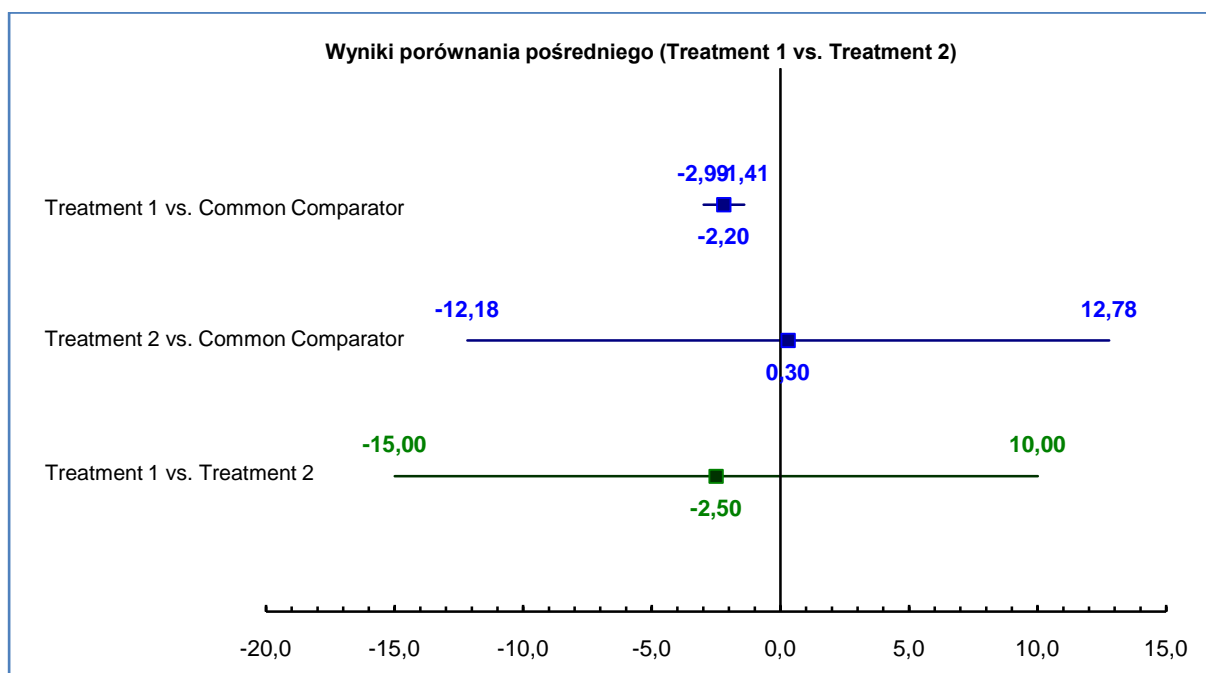


Wykres 67. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie dyskinezy; dane z referencji [13], [30].

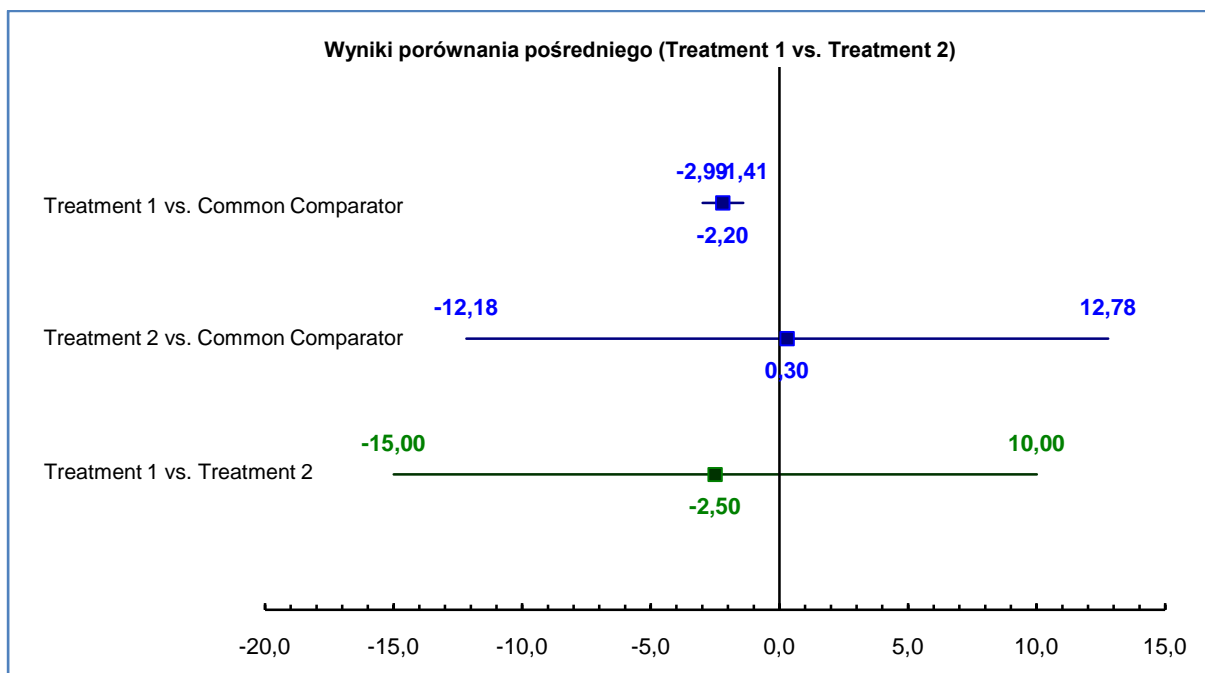


Wykres 68. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie halucynacji; dane z referencji [13], [30].

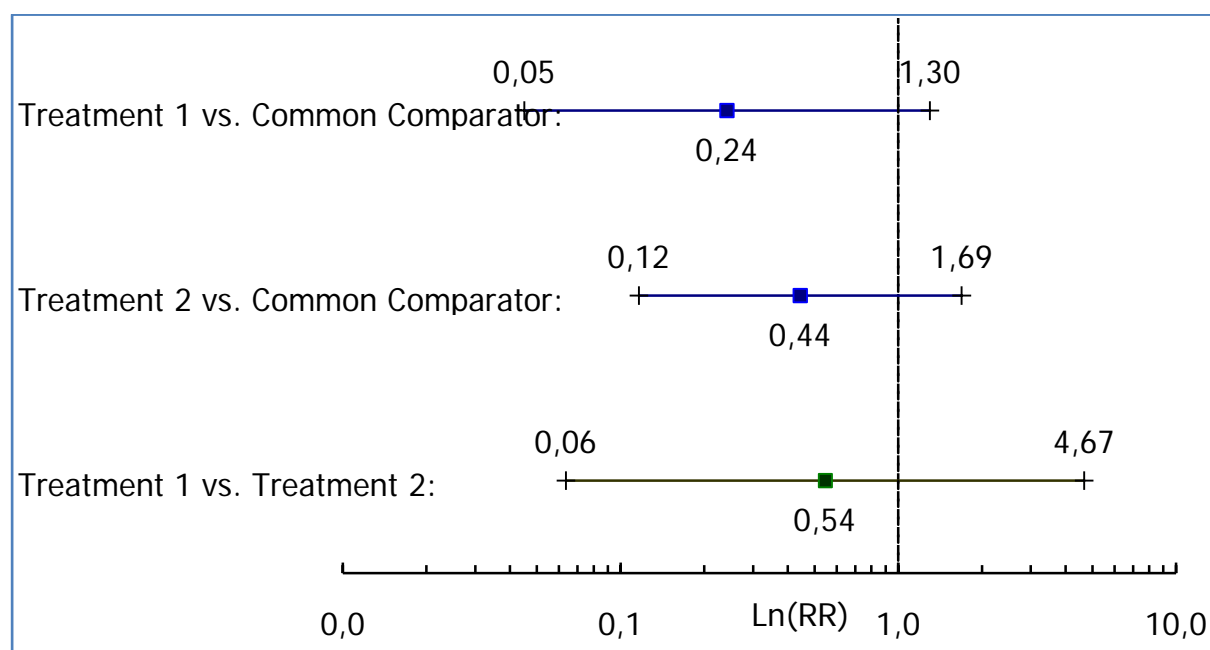
Porównanie pośrednie: pramipeksol vs pirybedyl w monoterapii



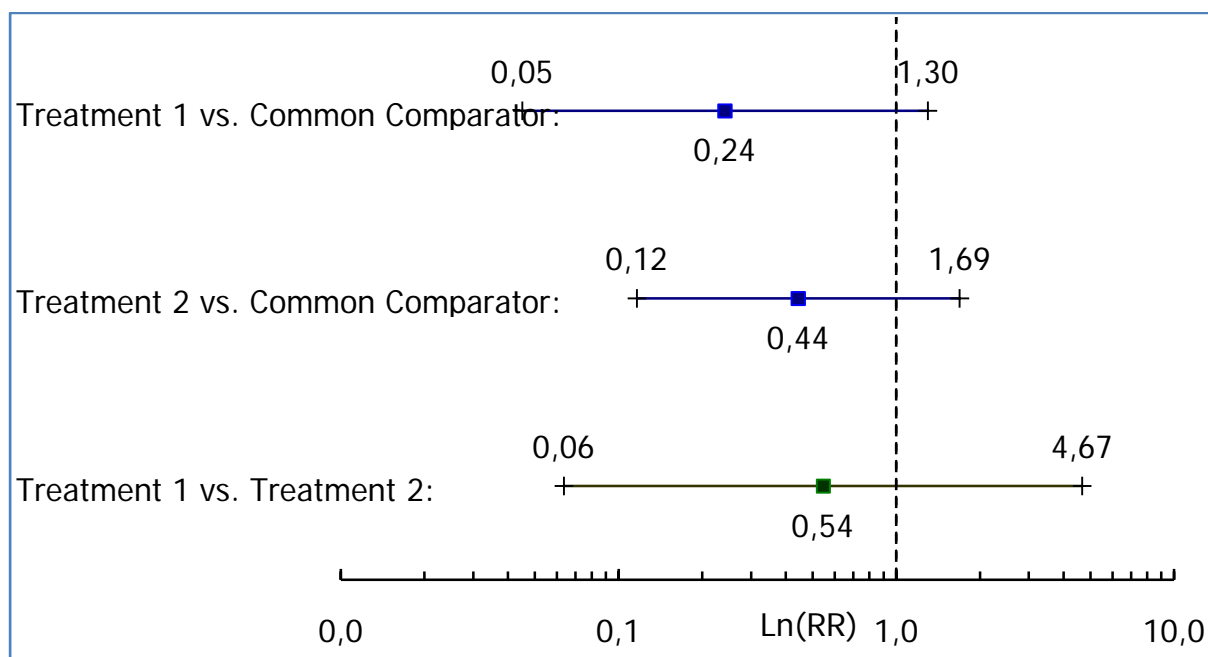
Wykres 69. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [6], [31].



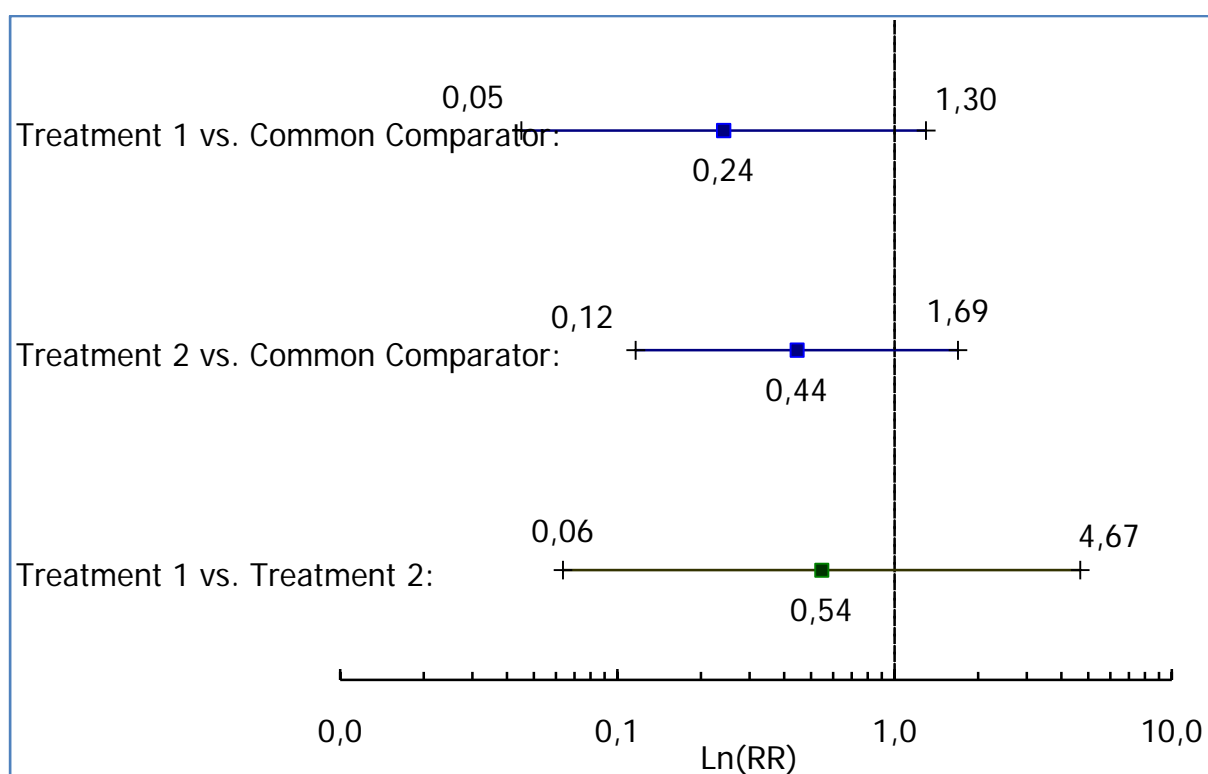
Wykres 70. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów motorycznych oceniana w subskali UPDRS III; dane z referencji [6], [31].



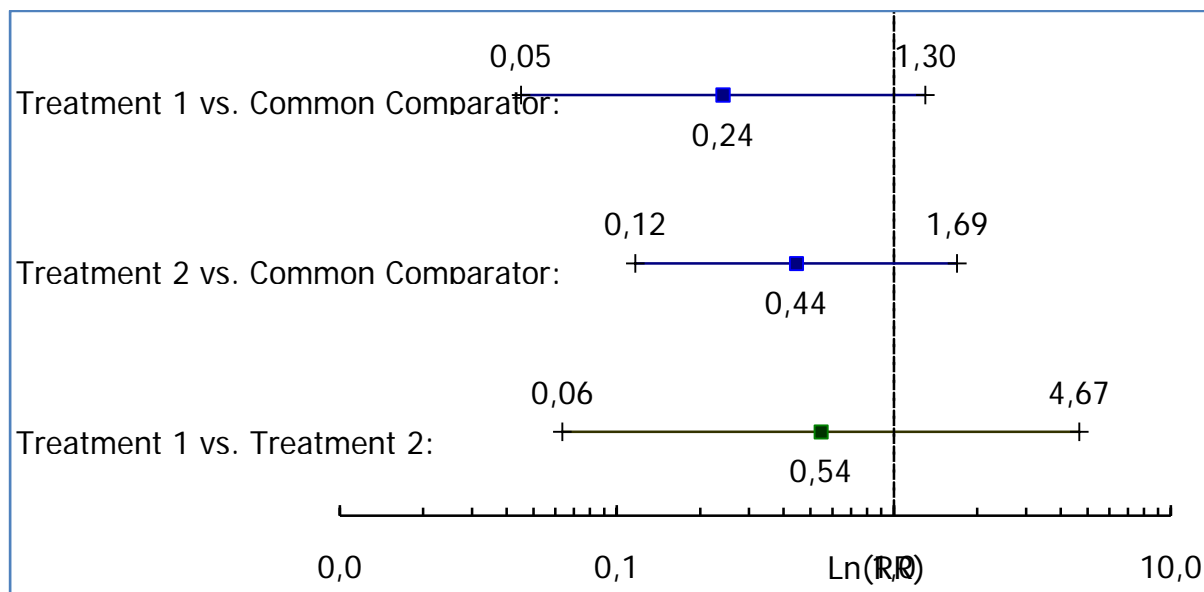
Wykres 71. Wynik porównania pośredniego wycofanie z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; dane z referencji [6], [31].



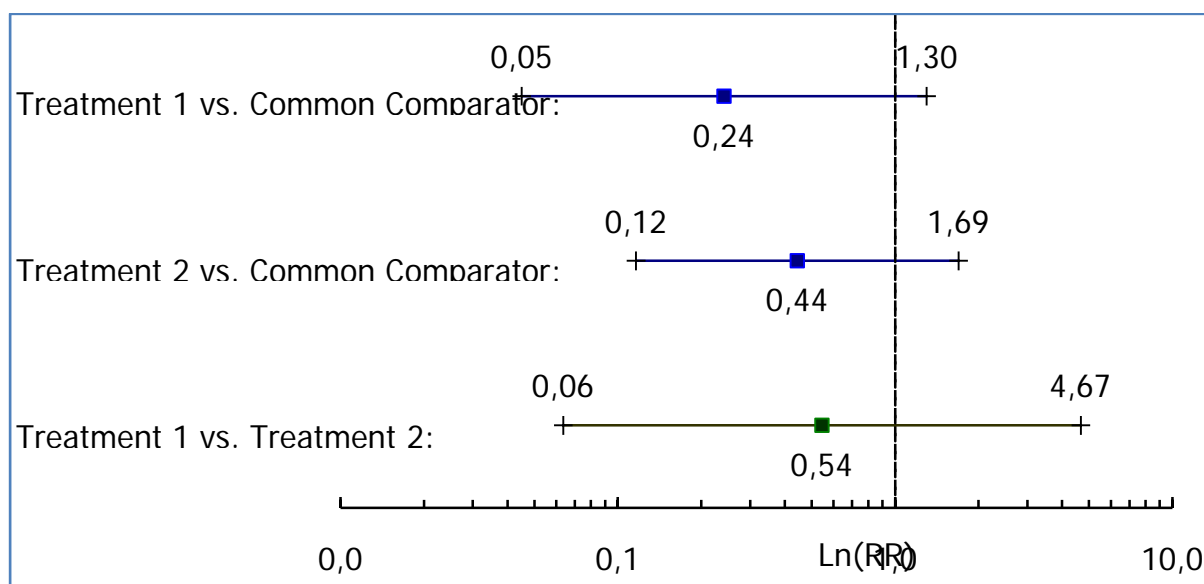
Wykres 72. Wynik porównania pośredniego konieczność zastosowania lewodopy (ratunkowe); dane z referencji [6], [31].



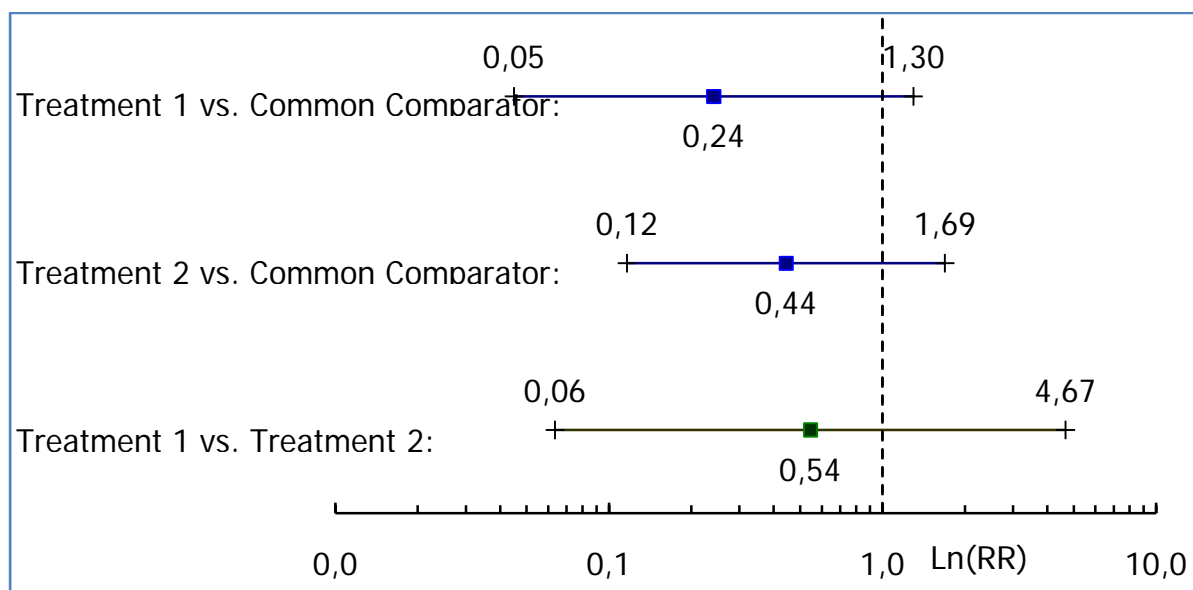
Wykres 73. Wynik porównania pośredniego: wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [4], [6], [31].



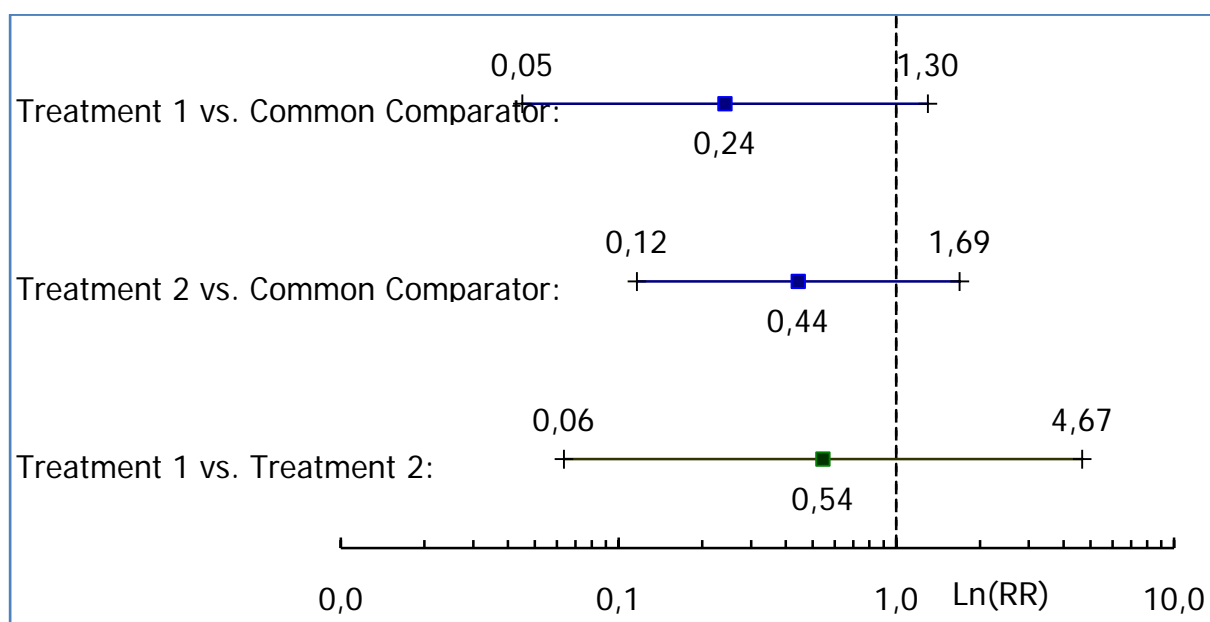
Wykres 74. Wynik porównania pośredniego: wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych; dane z referencji [4], [6], [31].



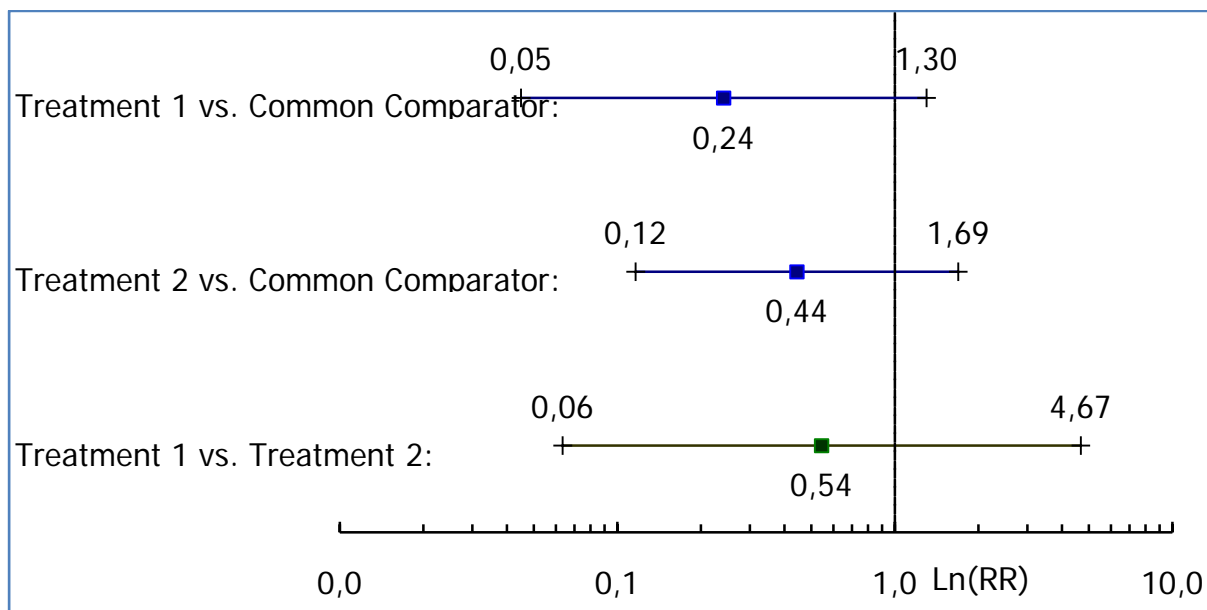
Wykres 75. Wynik porównania pośredniego: ciężkie działania niepożądane; dane z referencji [6], [31].



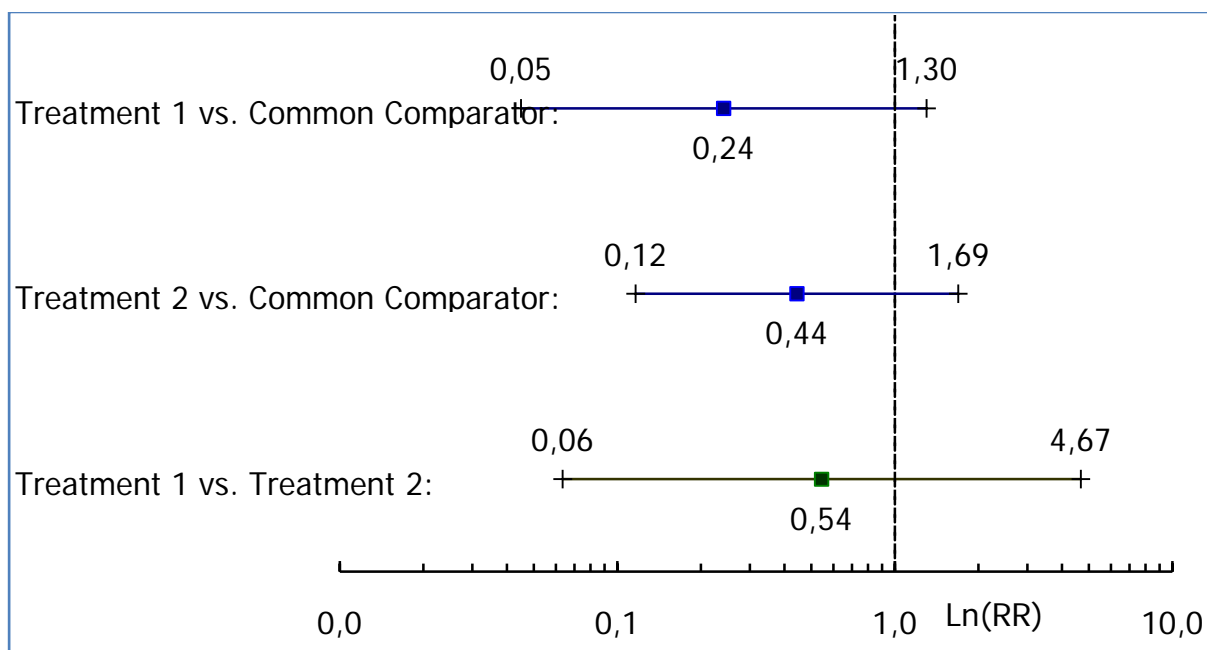
Wykres 76. Wynik porównania pośredniego: występowanie nudności; dane z referencji [4], [6], [31].



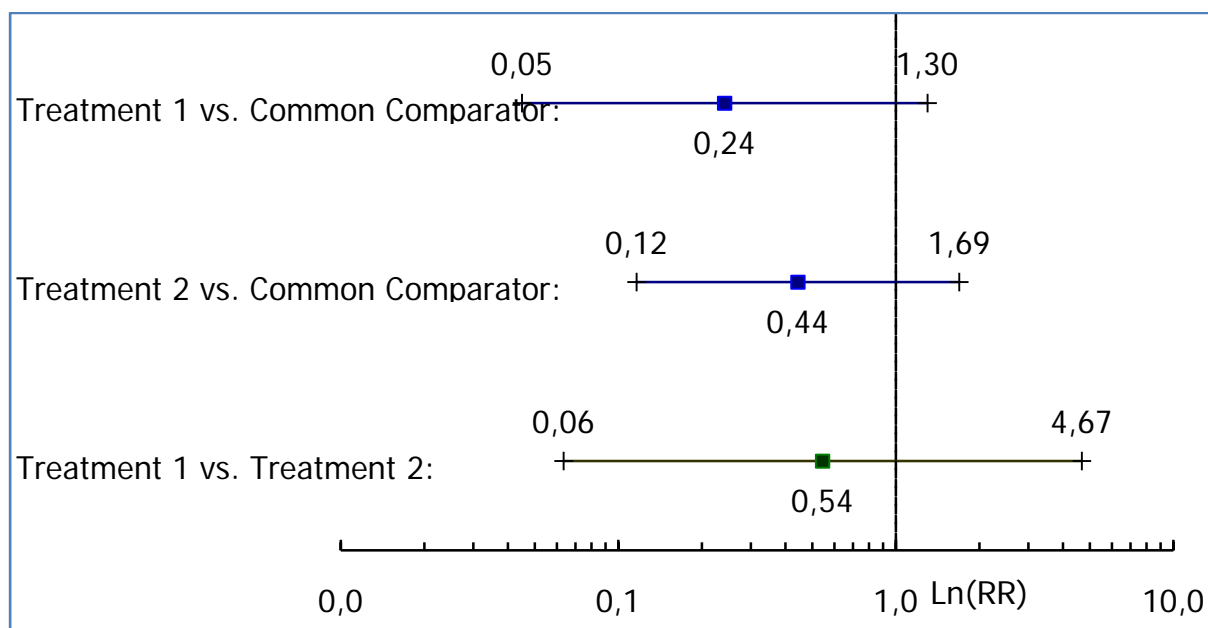
Wykres 77. Wynik porównania pośredniego występowanie hipotonii ortostaticznej; dane z referencji [4], [31].



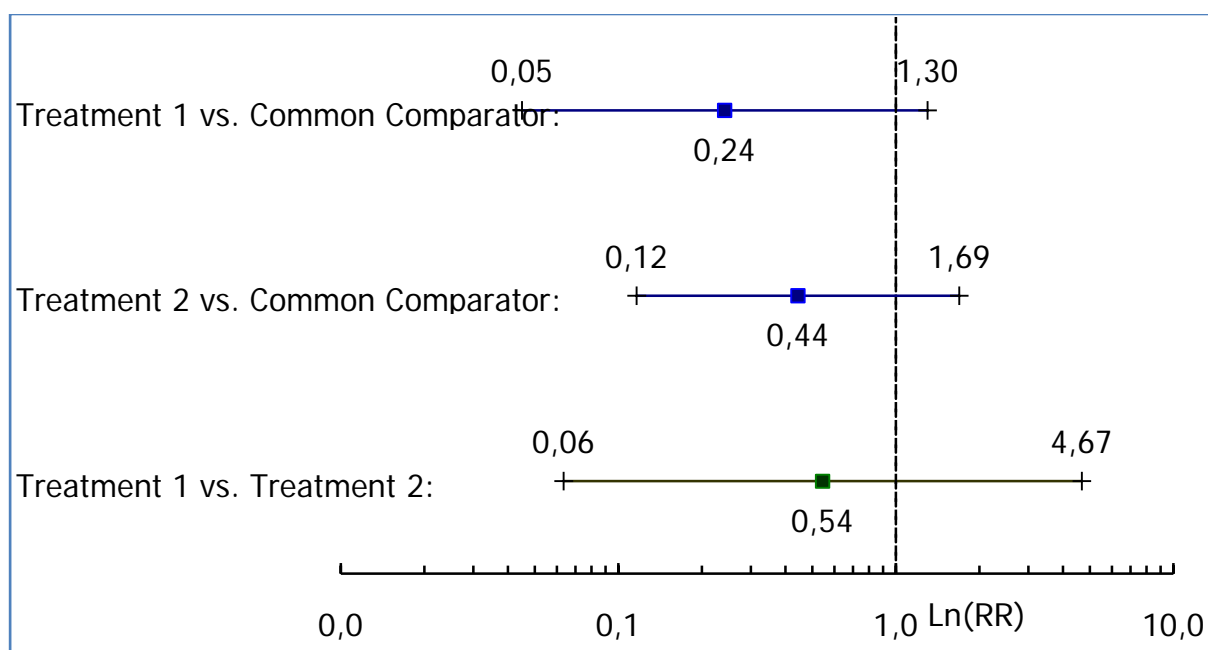
Wykres 78. Wynik porównania pośredniego: występowanie bezsenności; dane z referencji [4], [31].



Wykres 79. Wynik porównania pośredniego: występowanie zaparcia; dane z referencji [4], [6], [31].

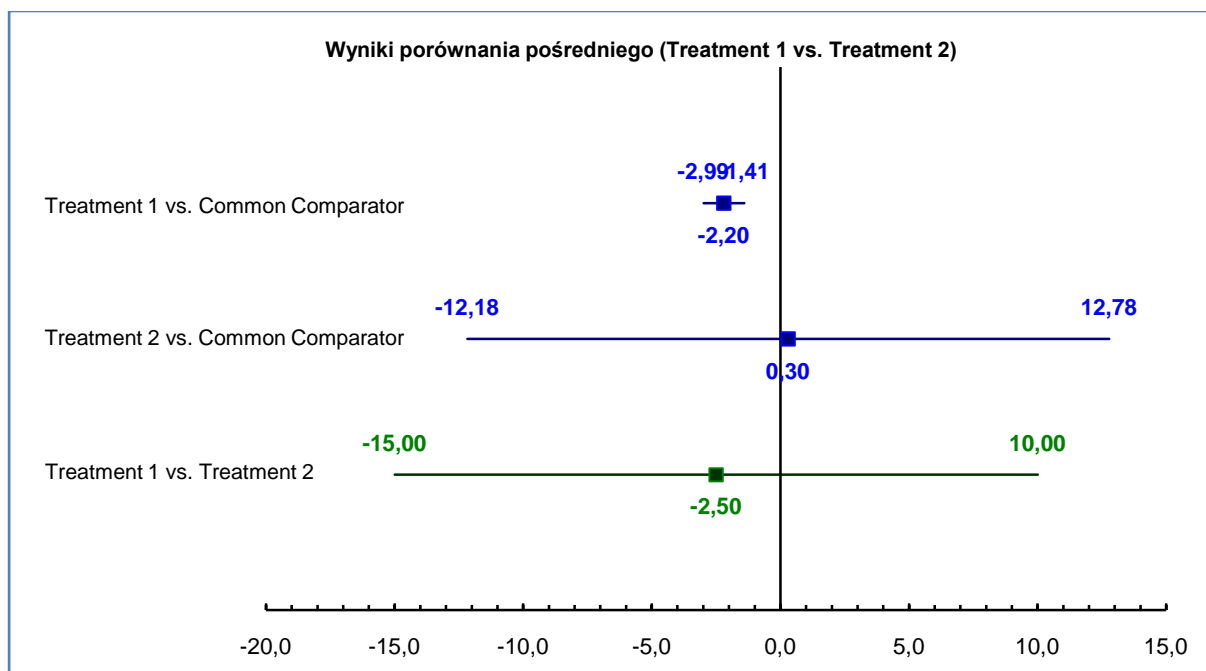


Wykres 80. Wynik porównania pośredniego: występowanie senności; dane z referencji [4], [6], [31].

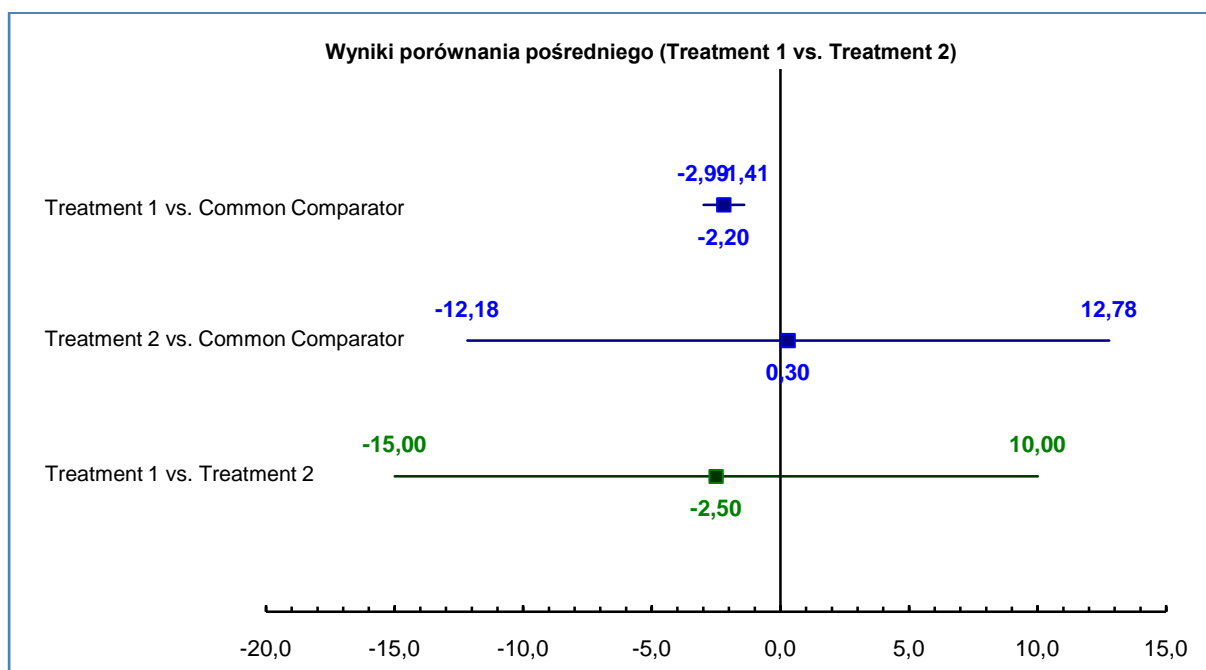


Wykres 81. Wynik porównania pośredniego: występowanie obręzków obwodowych; dane z referencji [4], [31].

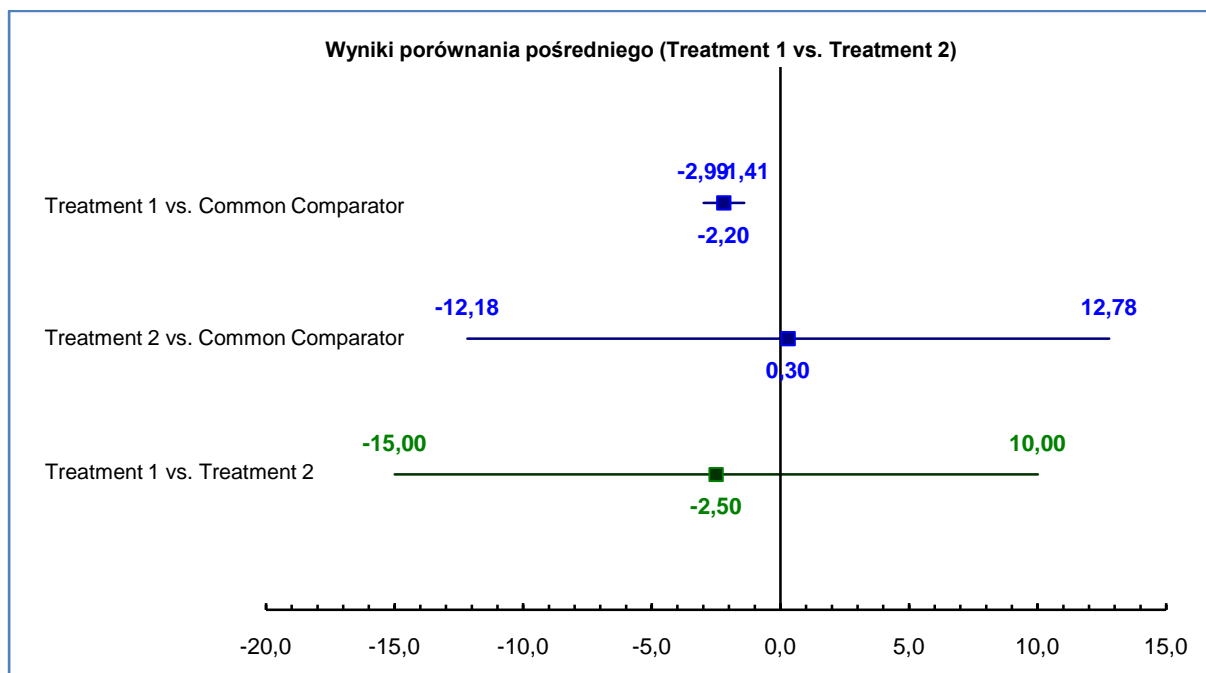
Porównanie pośrednie: pramipeksol vs pirybedyl w skojarzeniu z lewodopą



Wykres 82. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [8], [32].



Wykres 83. Wynik porównania pośredniego nasilenie drżenia spoczynkowego; dane z referencji [8], [32].



Wykres 84. Wynik porównania pośredniego nasilenie objawów występujących w trakcie aktywności dnia codziennego oceniana w subskali UPDRS II; dane z referencji [11], [32].

15.13. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 132. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pramipeksolu.

Badanie kliniczne Thomas i wsp. 2006 [1]	
Rodzaj badania: Jednośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z pojedynczym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: pojedyncze zamaskowanie, zastosowano randomizację komputerową.	
Badanie kliniczne Hubble i wsp. 1995 [2]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania.	
Badanie kliniczne Parkinson Study Group 1997 [3]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację komputerową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Shannon i wsp. 1997 [4]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Hauser i wsp. 2010 [5]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Poewe i wsp. [6]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Kiebert i wsp. 2011 [7]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Pogarell i wsp. 2002 [8]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Wong i wsp. 2003 [9]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Navan i wsp. 2003 [10]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Barone i wsp. 2010 [11]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Wermuth i wsp. 1999 [12]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, podano opis metody zamaskowania.	

Badanie kliniczne Guttman i wsp. 1997 [13]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji, brak opisu zamaskowania.	
Badanie kliniczne Mizuno i wsp. 2003 [14]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji, brak opisu zamaskowania.	
Badanie kliniczne Pinter i wsp. 1999 [15]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: randomizacja ze stratyfikacją pod względem przyjmowanej dawki lewodopy lub terapii innymi lekami, brak opisu zamaskowania.	
Badanie kliniczne Lieberman i wsp. 1997 [16]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Möller i wsp. 2005 [17]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka klinicznego, brak opisu zamaskowania.	
Badanie kliniczne Poewe i wsp. 2007 [18]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Parkinson Study Group 2007 [19]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Schapira i wsp. 2011 [20]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację prostą, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Schapira i wsp. 2013 [42]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano prostą randomizację komputerową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Mizuno i wsp. 2012 [43]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację prostą, brak opisu metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Utsumi i wsp. 2013 [45]	
Rodzaj badania: Wielośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, bez zamaskowania, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania (badanie otwarte), brak opisu metody randomizacji.	
Badanie kliniczne Navan i wsp. 2002 [55]	
Rodzaj badania: Jednośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, podano opis metody zamaskowania; zastosowano dawki pojedyncze.	

Tabela 133. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ropinirolu.

Badanie kliniczne Adler i wsp. 1997 [22]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Sethi i wsp. 1999 [23]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania; druga część (kontynuacja) badania Adler i wsp., 1997.	
Badanie kliniczne Brooks i wsp. 1998 [24]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację prostą, brak opisu zamaskowania.	
Badanie kliniczne Giladi i wsp. 2007 [25]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano prostą randomizację komputerową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Singer i wsp. 2007 [26]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją, brak opisu metody zaślepienia.	
Badanie kliniczne Rascol i wsp. 1996 [27]	
Rodzaj badania: Dwuośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację prostą, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Lieberman i wsp. 1998 [28]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: zastosowano prostą randomizację komputerową, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Mizuno i wsp. [29]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania.	
Badanie kliniczne Barone i wsp. 2007 [30]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację ze stratyfikacją, brak opisu metody zamaskowania.	

Tabela 134. Ocena jakości dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pirybedylu.

Badanie kliniczne Rascol i wsp. 2006 [31]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, podano opis metody zamaskowania.	
Badanie kliniczne Ziegler i wsp. 2003 [32]	
Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji i zamaskowania.	

Tabela 135. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania pramipeksolu.

Badanie kliniczne Pérez-Pérez i wsp., 2015 [41]	
Rodzaj badania: prospektywne badanie kohortowe, typ IIIA.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania.	
Badanie kliniczne Künig i wsp., 1999 [46]	
Rodzaj badania: retrospektywne badanie kohortowe, typ IIIC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: kohorty wyodrębnione z populacji pacjentów biorących udział we wcześniejszych badaniach klinicznych.	
Badanie kliniczne Arbouw i wsp., 2008 [47]	
Rodzaj badania: retrospektywne badanie kohortowe, typ IIIB.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: kohorty wyodrębnione z populacji pacjentów biorących udział we wcześniejszych badaniach klinicznych oraz spośród pacjentów poddanych leczeniu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.	
Badanie kliniczne Pinter i wsp., 2000 [48]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne Takahashi i wsp., 2008 [49]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe, prospektywne badanie bez zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne Reichmann i wsp., 2003 [50]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne Lemke i wsp. [51]-[52]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: w jednej subanalizie uwzględniono kohortę kontrolną – zdrowych ochotników.	
Badanie kliniczne Fedorova i wsp., 2007 [53]	
Rodzaj badania: prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne Morita i wsp., 2011 [54]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe badanie przekrojowe (ang. <i>cross-sectional</i>) bez grupy kontrolnej, typ IVC.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne Hauser i wsp., 2000 [59]	
Rodzaj badania: retrospektywne badanie z kohortą kontrolną, typ IIIC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: kohorty wyodrębnione z populacji pacjentów biorących udział we wcześniejszych badaniach klinicznych.	
Badanie kliniczne Kumru i wsp., 2006 [60]	
Rodzaj badania: prospektywne badanie bez grupy kontrolnej i zamaskowania, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Gopalan i wsp., 2003 [61], Larson 2015 [62], Zavala i wsp., 2014 [63], Apraxine i wsp., 2015 [64], Benbir i wsp., 2014 [65]; Macchiuti i wsp., 2014 [66]	
Rodzaj badania: raporty przypadków, typ IVD.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: C
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej.	
Rensua i wsp., 2012 [68]	
Rodzaj badania: badanie retrospektywne, kliniczno-kontrolne (ang. <i>nested case-control approach</i>), typ IIID.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: analiza retrospektywna oparta na opisach przypadków.	
Mauro i wsp., 2014 [69]	
Rodzaj badania: retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, typ IVC.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak grupy kontrolnej, analiza oparta na raportach przypadków.	

15.14. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 136. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny		
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 137. Opis arkusza skali Jadad.

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

Tabela 138. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:		Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 139. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 140. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 141. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Alicja Mikrut, Małgorzata Gawin

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u> <u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.