



IGNORANTIA NOCET

# Dacepton<sup>®</sup> (apomorfina) w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH

Warszawa, 7 kwietnia 2017 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna;</li> <li>⊗ Konsensus w przypadku niezgodności podczas selekcji badań.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ekstrakcja danych z badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>⊗ Obliczenia.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Ekstrakcja danych z badań;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED] i [REDACTED].

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Ewopharma AG Sp. z o.o. oraz EVER Neuro Pharma GmbH, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

Indeks skrótów .....	8
Streszczenie .....	11
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny .....	23
3.1. Źródła danych .....	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	24
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	24
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.3.3. Badania włączone .....	26
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	29
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	29
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	30
3.4.3. Badania włączone .....	32
3.5. Ocena jakości badań.....	37
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	38
3.7. Włączone badania pierwotne .....	40
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	40

---

---

3.7.2. Punkty końcowe .....	57
3.7.3. Ocena w skali GRADE .....	100
3.7.4. Ocena homogeniczności .....	101
3.7.1. Ekstrakcja danych .....	105
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	105
3.9. Ocena skuteczności APO-CSI względem OTD .....	110
3.9.1. Jakość życia.....	111
3.9.2. Stany <i>off</i> .....	111
3.9.3. Funkcje ruchowe .....	112
3.9.4. Powikłania ruchowe .....	112
3.9.5. Dyskinezy.....	113
3.9.6. Objawy pozaruchowe .....	113
3.9.7. Zaburzenia funkcji poznawczych .....	115
3.9.8. Objawy neuropsychiatryczne.....	115
3.9.9. Depresja.....	116
3.9.10. Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych .....	116
3.10. Ocena bezpieczeństwa APO-CSI względem OTD .....	118
3.10.1. Zgony .....	118
3.10.2. Zdarzenia niepożądane .....	119
3.11. Ocena skuteczności APO-CSI względem DBS + OTD .....	120
3.11.1. Stany <i>off</i> .....	121

---

---

3.11.2. Stany <i>on</i> .....	123
3.11.3. Funkcje ruchowe .....	124
3.11.4. Dyskinezy.....	128
3.11.5. Zaburzenia funkcji poznawczych .....	131
3.11.6. Objawy neuropsychiatryczne.....	132
3.11.7. Depresja.....	132
3.11.8. Zaburzenia funkcji płata czołowego.....	133
3.11.9. Zaburzenia pamięci.....	134
3.11.10. Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej.....	135
3.11.11. Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej.....	136
3.11.12. Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych.....	137
3.12. Ocena bezpieczeństwa APO-CSI względem DBS + OTD .....	138
3.12.1. Zgony.....	138
3.12.2. Zdarzenia niepożądane.....	139
3.13. Uzupełniająca ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI.....	143
3.13.1. Ocena skuteczności APO-CSI w populacji ogólnej.....	143
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa w populacji ogólnej .....	154
3.13.3. Ocena skuteczności APO-CSI w podgrupie chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	166
3.13.4. Ocena bezpieczeństwa APO-CSI w podgrupie chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	169
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	171

---

---

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	173
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów EMA .....	173
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	176
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikatach FDA .....	179
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	180
4. Ograniczenia .....	182
5. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	184
6. Dyskusja.....	191
7. Załączniki .....	199
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	199
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	201
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	202
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	203
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	208
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	212
7.6.1. APO-CSI vs OTD .....	212
7.6.2. APO-CSI vs DBS .....	215
7.6.3. Uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa.....	221
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	246
7.7.1. Etap I .....	246
7.7.2. Etap II .....	246

---

---

7.8. Skale oceny jakości badań.....	249
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	255
7.10. Wykresy forest-plot .....	256
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	256
8. Spis tabel .....	259
9. Spis rysunków .....	264
10. Bibliografia .....	265

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APO	apomorfina
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – skala oceny depresji Becka
BPRS	ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> – skala oceny sprawności psychicznej
CAPSIT-PD	ang. <i>core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease</i> – kluczowy program oceny chirurgicznych zabiegów interwencyjnych w chorobie Parkinsona
CCDS	ang. <i>Company Core Data Sheet</i> – karta danych podstawowych firmy
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
CGI-I	ang. <i>Clinical Global Impression Improvement</i> – skala ogólnego wrażenia klinicznego – poprawa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CORSI	ang. <i>Corsi block tapping span test</i> – test pojemności pamięci roboczej (wzrokowo-przestrzennej) wg Corsi'ego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CSI	ang. <i>continuous subcutaneous infusion</i> – ciągły wlew podskórny
CVLT	ang. <i>The California Verbal Learning Test</i> – Kalifornijski Test Uczenia Się Werbalnego
d.	doza
DA	ang. <i>dopamine agonists</i> – agoniści dopaminy
DAWS	ang. <i>dopamine agonist withdrawal syndrome</i> – zespół odstawienia agonisty dopaminowego
DBS	ang. <i>deep brain stimulation</i> – głęboka stymulacja mózgu
DBS-GPI	(DBS) łac. <i>globus pallidus interna</i> – głęboka stymulacja mózgu części przyśrodkowej gałki bladej
DBS-STN	(DBS) ang. <i>subthalamic nucleus</i> – obustronna głęboka stymulacja jąder niskowzgórzowych
DDS	ang. <i>dopamine dysregulation syndrome</i> – zespół dysregulacji dopaminowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków



Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HDRS-17	ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale-17</i> – Skala Pomiarowa Depresji Hamiltona
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JLO	ang. <i>Benton's Judgment of Line Orientation test</i> – test oceniający szacowanie długości odcinków czy ich rozmieszczenia względem siebie w przestrzeni
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
L-DOPA	lewodopa
LDE	ang. <i>levodopa equivalent dose</i> – ekwiwalent dawki L-DOPY
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDRS	ang. <i>Mattis Dementia Rating Scale</i> – skala oceny nasilenia otępienia Mattisa
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMSE	ang. <i>Mini Mental State Examination</i> – test oceny mentalności
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMSS	ang. <i>Non Motor Symptoms Scale</i> – skala oceny pozaruchowych objawów choroby
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NPI	ang. <i>Neuro-Psychiatric Inventory</i> – Inwentarz Neuropsychiatryczny
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OTD	optymalna terapia doustna
PBRER / PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PD	ang. <i>Parkinson's disease</i> – choroba Parkinsona

Skrót	Rozwinięcie
PDQ-8 / PDQ-39	ang. <i>The Parkinson's Disease Questionnaire</i> – Kwestionariusz Jakości Życia w Chorobie Parkinsona składający się z 8 lub 39 pytań
PhVWP	ang. <i>Pharmacovigilance Working Party</i> – Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – rodzaj publikacji
RAVLT	ang. <i>Rey's Auditory-Verbal Learning test</i> – Test Ucznienia się Słowno-Słuchowego Rey'a
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SC	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie (w przypadku APO, oznacza sposób podania leku w postaci iniekcji podskórnej, w odróżnieniu od CSI)
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TMT	ang. <i>Trail Making Test</i> – test łączenia punktów
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UPDRS	ang. <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VH	ang. <i>visual hallucinations</i> – omamy wzrokowe
WCST	ang. <i>Wisconsin Card Sorting Task</i> – Test Sortowania Kart z Wisconsin

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Dacepton® (półwodny chlorowodorek apomorfiny stosowany w postaci wlewów podskórnych) w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (czyli optymalną terapią doustną (OTD)). Dodatkowo, jako uzupełnienie analiz przedstawiono także porównanie z głęboką stymulacją mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*).

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS<sup>1</sup> opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

### WYNIKI

W ramach I etapu przeglądu do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych, w których w większości APO-CSI (w trakcie terapii APO-CSI, OTD jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek) oceniano w populacji chorych na PD, w tym także u chorych, u których objawy pozaruchowe i powikłania ruchowe (w tym fluktuacje ruchowe) pojawiają się w późnej, zaawansowanej fazie choroby, czyli w populacji zgodnej z wnioskowaną.

---

<sup>1</sup> ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

---

W II etapie przeglądu systematycznego włączono 33 publikacje, w tym 8 publikacji do analizy głównej, 10 publikacji do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, [REDACTED]<sup>2</sup> [REDACTED] oraz 14 badań do analizy uzupełniającej. Decyzję o wykonaniu uzupełnień o dane dla szerszej populacji chorych podjęto po wstępnej analizie badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego, na podstawie którego zidentyfikowano niewielką liczbę badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, w których brała udział stosunkowo niewielka liczba chorych. Kryteria włączenia do analizy uzupełniającej określono na podstawie danych z odnalezionych przeglądów systematycznych, w których analizowano także szerszą populację.

Do analizy głównej włączono następujące badania:

- ⊕ **badania porównujące APO-CSI + OTD vs OTD:** 2 badania obserwacyjne: *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003, Morgante 2004*) oraz badanie *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*);
- ⊕ **badania porównujące APO-CSI + OTD vs DBS + OTD:** 2 badania obserwacyjne: *Alegret 2004, De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006, Antonini 2007, Antonini 2010*) oraz nierandomizowane badanie *Elia 2012*.

Do uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w szerszej populacji chorych włączono następujące badania obserwacyjne: *Kimber 2017, Drapier 2016, Borgemeester 2016, Barbosa 2016, Martinez-Martin 2015, Drapier 2012, Garcia-Ruiz 2008, Tyne 2004, Manson 2002, Stocchi 2001, Pinter 1998, Pietz 1998, Hughes 1993* oraz *Frankel 1990*.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono:

- ⊕ 5 publikacji EMA;
- ⊕ 4 publikacje FDA;
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports;

⊕ [REDACTED]  
[REDACTED].

Homogeniczność badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006*), na podstawie których wykonano metaanalizę, oceniono jako wysoką.

<sup>2</sup> ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa

---

## Wyniki z badań wtórnych

Wnioski autorów przeglądów systematycznych w dużym stopniu były zbieżne. W odniesieniu do APO-CSI udowodniono, że jest to mało inwazyjna terapia skuteczna w zakresie poprawy funkcji motorycznych i niemotorycznych u chorych na PD. Wskazanie do APO-CSI nie jest ograniczone wiekiem chorych i może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z demencją lekką do umiarkowanej. Ponadto, zwracano uwagę na ograniczoną liczbę publikacji o najwyższym poziomie wiarygodności. Przy wyborze leczenia, należy zwrócić uwagę nie tylko na przeciwwskazania do zastosowania danej terapii, lecz także na inne czynniki, tj. ciężkość współistniejących zaburzeń poznawczych, psychiatrycznych, mowy, równowagi i ogólnych. Z tego powodu konieczna jest wielowymiarowa analiza czynników wpływających na jakość życia chorego.

### Ocena skuteczności APO-CSI + OTD w porównaniu z OTD

Udowodniono wysoką skuteczność apomorfiny, przede wszystkim w zakresie punktów końcowych związanych z funkcjami motorycznymi i jakością życia.

**Dodanie APO-CSI do OTD oznacza znaczące skrócenie stanów off.** Stwierdzono istotną statystycznie przewagę APO-CSI + OTD nad OTD w okresie obserwacji równym 12 i 24 mies. Skrócenie czasu trwania stanów *off* wynosiło w grupie badanej średnio 3 godziny (zmiana istotna klinicznie), a w grupie kontrolnej średnio od 12 do 30 minut.

**Apomorfina poprawia funkcje ruchowe**, czego dowodem są wyniki dotyczące oceny występowania fluktuacji motorycznych w skali UPDRS-III w czasie 12,5 mies. W grupie stosującej APO-CSI + OTD wykazano poprawę o średnio 22 punkty (zmiana istotna klinicznie), podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano poprawę o niecały 1 punkt. Różnica między grupami była istotna statystycznie oraz klinicznie.

Ponadto stosowanie APO-CSI + OTD umożliwia **uzyskanie istotnej klinicznie poprawy w zakresie powikłań ruchowych** w skali UPDRS-IV. W czasie 12,5 miesiąca zaobserwowano znamienne statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy APO-CSI + OTD. Różnica ta wynosiła około 5,5 punktów.

**Korzyści wynikające ze stosowania APO-CSI wykazano także w odniesieniu do redukcji nasilenia dyskinez.** Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami

---

---

na korzyść grupy badanej w czasie 12 oraz 24 miesięcy. Różnica ta wynosiła odpowiednio 3,80-3,90 punktów w skali AIMS.

**Korzystne wyniki terapii APO-CSI względem OTD uzyskano także w przypadku objawów pozaruchowych.** Wyniki dotyczące nasilenia objawów pozaruchowych w skali NMSS wskazują na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w ogólnym zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych (wynik istotny klinicznie), jak również w większości domen tej skali: snu, nastroju/apatii, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz „innych” (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości) w czasie obserwacji 12,5 mies. Różnice między grupami wynosiły od około 4 do 53 punktów.

**APO-CSI + OTD skutecznie zmniejsza nasilenie depresji** o 12-13 punktów w skali BDI w czasie 12 oraz 24 miesięcy oraz **przyczynia się do poprawy jakości życia** o około 23 punkty w skali PDQ-8. Zmiany te były znamienne klinicznie. Dla tych punktów końcowych zmiana była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Ponadto, wyniki MMSE nie wskazywały na obecność demencji u chorych.

**Dodanie APO-CSI do OTD pozwala również na zredukowanie dawek przyjmowanych leków przeciwparkinsonowych.** Ponadto, pozostałe, korzystne wyniki dla APO-CSI wskazują, że obniżenie dawek leków przeciwparkinsonowych nie spowodowało pogorszenia w zakresie objawów PD.

### **Ocena bezpieczeństwa APO-CSI + OTD w porównaniu z OTD**

**Apomorfina jest lekiem o korzystnym profilu bezpieczeństwa.**

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były obserwowane guzki skórne w miejscu iniekcji.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### **Ocena skuteczności APO-CSI + OTD w porównaniu z DBS + OTD (dodatkowy komparator)**

Biorąc pod uwagę rzadkość analizowanej choroby i związane z tym potencjalne ograniczenia dotyczące możliwości odnalezienia badań najwyższej jakości w populacji ogólnej, podjęto decyzję o uwzględnieniu DBS jako dodatkowego komparatora dla terapii APO-CSI. Zabieg

---

DBS jest inwazyjną metodą leczenia chorych na zaawansowaną PD. Poza tym do terapii DBS kwalifikują się chorzy spełniający bardziej rygorystyczne kryteria niż w przypadku APO-CSI, przez co nie będą miały zastosowania u wszystkich chorych. Porównanie obu terapii miało na celu poszerzenia zakresu dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Oceniając parametry ruchowe chorych na PD, stwierdzono, że zarówno terapia APO-CSI, jak i DBS przyczynia się do istotnego klinicznie **skrócenia czasu trwania stanów off oraz zmniejszenia dziennej liczby ich występowania**. Obie terapie przyczyniają się także do **wydłużenia stanów on**. Dane dotyczące oceny funkcji ruchowych w skali UPDRS-III wskazują na istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść DBS gdy oceny dokonywano przed przyjęciem leków (ang. *off score*). Wynik ten należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż w grupie DBS pomiaru dokonywano przy włączonym stymulatorze, a w grupie APO-CSI + OTD – przed przyjęciem dziennej dawki APO. Wyniki po przyjęciu leków (ang. *on score*) nie różniły się istotnie między grupami. Porównania końcowych wyników oceny w skali UPDRS-III oraz *Hand Tapping* w 12. miesiącu obserwacji były istotne statystycznie na korzyść DBS. Jedynie wynik w skali UPDRS-III przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (ang. *off score*) według autorów publikacji *Elia 2012* nie był znamieny statystycznie. Odnośnie oceny nasilenia dyskinez, zaobserwowano, że terapia APO-CSI nie miała istotnego wpływu na nasilenie dyskinez, z kolei w grupie DBS obserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku w skali AIMS. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy leczonej DBS + OTD wykazano po roku obserwacji oraz w metaanalizie badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* odnośnie zaburzeń funkcji poznawczych. Pogorszenie w grupie APO-CSI + OTD było jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie **wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie** (nie spadły poniżej 25 punktów w skali MMSE). Nie była to również zmiana trwała – w 5-letnim okresie obserwacji nie zaobserwowano różnic między grupami. **Ponadto, terapia APO-CSI przyczyniła się do polepszenia wyników dotyczących nasilenia objawów neuropsychiatrycznych**. Istotne statystycznie pogorszenie wyników w skali NPI wykazano u chorych leczonych DBS zarówno w pierwszym, jak i w piątym roku obserwacji. Ponadto, w pierwszym roku obserwacji zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie wyników względem wartości początkowych. Obliczona różnica średnich zmian między grupami była istotna statystycznie dla pierwszego roku obserwacji na korzyść APO-CSI + OTD. Ocena

w skali BDI oraz HDRS-17 wykazała, że **nasilenie objawów depresji uległo zmniejszeniu w grupie APO-CSI**, natomiast w grupie DBS wykazano wzrost ich nasilenia. Znamienne statystycznie różnicę na korzyść APO-CSI + OTD zaobserwowano po roku i 5 latach okresu obserwacji, gdy oceny dokonywano za pomocą skali HDRS-17. Oceniając zaburzenia funkcji płata czołowego w 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazano znamienne statystycznie pogorszenie wyniku testu fluencji słownej w grupie DBS względem wartości początkowych, czego nie zaobserwowano w grupie APO-CSI. Istotnie statystycznie różnice między grupami, na korzyść grupy DBS wykazano w teście TMT B w 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Zarówno w grupie APO-CSI, jak i DBS w rocznym i 5-letnim czasie obserwacji zaobserwowano **istotne statystycznie zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych** względem wartości początkowych. Natomiast istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano w okresie obserwacji równym 12 miesięcy na korzyść DBS.

Dla pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano lub niemożliwe było określenie istotności statystycznej w różnicach między grupami.

### **Ocena bezpieczeństwa APO-CSI + OTD w porównaniu z DBS + OTD**

Bezpieczeństwo APO-CSI + OTD różniło się względem DBS + OTD profilem zgłaszanych działań niepożądanych.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie APO-CSI były guzki skórne oraz ospałość/senność. Z kolei, w grupie DBS + OTD najczęściej występowała apatia, lęk, depresja.

Podsumowując, **APO-CSI charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.**

### **Uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI + OTD w poszerzonej populacji**

#### **Populacja ogółem**

##### Ocena skuteczności

**Terapia APO-CSI związana jest z poprawą jakości życia chorych na PD.** Ocena za pomocą skali PDQ-39 wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości początkowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji dla kategorii ogółem (o 11,4%),



mobilność (poprawa o 9,9%), stan emocjonalny (poprawa o 9,5%), piętno choroby (poprawa o 14,6%) oraz dyskomfort somatyczny (poprawa o 11,4%). Wzrost jakości życia chorych leczonych APO-CSI wykazano także, gdy oceny dokonywano za pomocą skali PDQ-8. Zaobserwowano wzrost punktacji o 29,7%. Istotność kliniczną uzyskano dla wyniku w dla skali PDQ-8 oraz dla wyników w skali PDQ-39 dla następujących kategorii: ogółem, mobilność, piętno choroby, dyskomfort somatyczny. Natomiast dla kategorii stan emocjonalny wynik był na pograniczu istotności klinicznej (zmiana o 4,2 punkty świadczy o istotności klinicznej wyniku).

**Stosowanie APO-CSI wpływa korzystnie także na funkcje ruchowe.** U chorych leczonych APO-CSI zaobserwowano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* (o średnio 59% w czasie od 12 do 44 miesięcy), wydłużenie czasu trwania stanów *on* (o około 48-49% w czasie od 12 do około 34 miesięcy), poprawę sprawności ruchowej w skali UPDRS-III od około 16% do 43% w czasie 6 miesięcy oraz 19,93 miesięcy, zmniejszenie nasilenia powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV o około 31-41% w czasie 6 miesięcy, zmniejszenie nasilenia dyskinez od 31,9% do 58,9% w czasie około 34 miesięcy.

Ponadto, **dzięki terapii APO-CSI możliwe było zmniejszenie dawki leków przeciwparkinsonowych oraz dawki L-DOPY.**

#### Ocena bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa APO-CSI były zgodne z uzyskanymi dla porównania APO-CSI + OTD z OTD i DBS + OTD i wskazywały na **korzystny profil bezpieczeństwa** analizowanej terapii.

U chorych leczonych APO-CSI nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Pojedyncze zgony niespowodowane terapią były najczęściej związane z zachyłstowym zapaleniem płuc i chorobami sercowo-naczyniowymi.

U większości leczonych chorych zaobserwowano działania niepożądane, objawiające się przede wszystkim w postaci guzków skórnych.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, w większości o łagodnym stopniu nasilenia, należały guzki skórne (u 65,3% chorych), ospałość/senność (u 29,3% chorych), zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej (u 19,5% chorych), halucynacje (u 18,3% chorych) oraz stan splątania (u 17,1% chorych).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Najczęściej były to reakcje w miejscu iniekcji z miejscową martwicą / zapaleniem podskórnej tkanki tłuszczowej / lokalna reakcja zapalna skóry (3,5% chorych) oraz ból w klatce piersiowej (1,4% chorych).

Zmiany miejscowe (guzki skórne), zdarzenia neuropsychiatryczne, ospałość/senność, omamy, zaburzenia poznawcze/zachowania, koszmary nocne, niedociśnienie ortostatyczne były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w większości badań.

### **Podgrupa chorych z przeciwwskazaniami do DBS**

Biorąc pod uwagę na odmienne kryteria włączenia do terapii APO-CSI oraz zabiegu DBS, ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii APO-CSI u chorych z przeciwwskazaniami do DBS jest istotnym źródłem danych na temat stosowania APO-CSI w tej podgrupie chorych.

#### Ocena skuteczności

**Terapia APO-CSI przyczynia się do skrócenia czasu trwania stanów *off*.** Udowodniono, iż dla okresu obserwacji równego 12 miesięcy, u chorych leczonych APO-CSI + OTD nastąpiło znamienne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* o około 36% oraz zwiększenie procentowego udziału stanów *on* o 48%.

**Leczenie APO-CSI + OTD umożliwiło redukcję dawki leków przeciwparkinsonowych** o 25,6% w czasie 12 miesięcy.

Biorąc pod uwagę fakt, że – jak wspominają autorzy badania – wyniki te miały swoje odzwierciedlenie w **poprawie jakości życia chorych**, można je uznać za istotne klinicznie.

**Stosowanie APO-CSI nie powoduje pogorszenia parametrów neuropsychologicznych i poznawczych.** Na podstawie wyniku testu Stroop'a (kolory) wykazano skuteczność działania APO-CSI + OTD w poprawie funkcji poznawczych (zmiana o około 6%). Jedynym parametrem, dla którego zaobserwowano istotne statystycznie pogorszenie wyniku był test łączenia punktów (TMT A), co może świadczyć o spowolnieniu lub zmniejszeniu koordynacji oko-ręka.

#### Ocena bezpieczeństwa

**Apomorfina charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.**

W czasie stosowania APO-CSI + OTD, w ciągu 12 miesięcy, u wszystkich chorych zaobserwowano małe swędzące guzki w miejscu iniekcji, które uznano za działanie niepożądane.

**Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Ogólny stosunek korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem APO u chorych na PD został oceniony jako pozytywny, na podstawie przeglądu danych dotyczących skuteczności z dostępnej literatury oraz oceny profilu bezpieczeństwa w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu. Od chwili rejestracji leku nie przeprowadzono badań klinicznych sponsorowanych przez firmę EVER Neuro Pharma GmbH. Z tego powodu niemożliwe było określenie profilu bezpieczeństwa na podstawie tego typu danych.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z ChPL Dacepton® oraz komunikaty PRAC, dokumenty wydane przez FDA oraz rekordy pochodzące z bazy ADRReports.

Wszystkie odnalezione dokumenty spójnie oceniają profil bezpieczeństwa apomorfiny. Zaburzeniami szczególnie istotnymi z punktu widzenia praktyki klinicznej są przede wszystkim reakcje w miejscu podania i inne reakcje miejscowe, zaburzenia neuropsychiatryczne, sedacja, senność, zawroty głowy/uczucia zbliżającego się omdlenia, ziewanie, nudności i wymioty. Informacje zawarte w ChPL Dacepton® nie wskazują jednak, aby zdarzenia te prowadziły do konieczności przerwania terapii lub istotnie wpływających na terapię.

Analiza danych zawartych w ADRReports wykazała, iż najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w czasie terapii APO dotyczą zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń psychicznych i układu nerwowego.

### **WNIOSKI**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym jest lekiem o udowodnionej skuteczności. Przede wszystkim znacząco skraca czas trwania stanów *off*, wydłuża czas trwania stanów *on*, przyczynia się do polepszenia funkcji ruchowych i jakości życia chorych na PD. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu APO-CSI pozwala ponadto wnioskować, iż apomorfina ma korzystny profil bezpieczeństwa.

Należy zaznaczyć, że stosowanie APO-CSI w analizowanej grupie chorych można zakwalifikować do rzadkich, gdyż liczbę chorych, u których możliwe będzie zastosowanie apomorfiny podawanej podskórnie szacuje się na około 60. Zatem, pomimo tego,

---

iz apomorfina nie ma formalnie statusu leku sierocego, ze względu na wąską grupę chorych, w której będzie stosowana należy uznać, iż powinna być traktowana jako lek sierocy.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [58] celem analizy klinicznej dla leku Dacepton® (APO, półwodny chlorowoderek apomorfiny) stosowanego w postaci ciągłych wlewów podskórnych (CSI, ang. *continuous subcutaneous infusion*) w leczeniu osób z chorobą Parkinsona (PD, ang. *Parkinson's disease*), u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

- ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [58] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [22].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;

- ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [2], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa apomorfiny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>3</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLWMiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

## 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

---

<sup>3</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek



Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dorośli chorzy na chorobę Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych) oraz interwencji badanej (apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>4</sup>). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw handlowych produktów leczniczych i metodyki badania. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, a także stosując termin odnoszący się do populacji osób z chorobą Parkinsona w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### **3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

---

<sup>4</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach *The Cochrane Library*

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>5</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na PD, u których występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. <b>Komentarz:</b> W przypadku braku publikacji spełniających powyższe kryteria, dopuszczano włączanie publikacji w populacji szerszej, tzn. chorych z rozpoznaniem zaawansowanej PD.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy we wczesnym stadium PD, u których nie występują fluktuacje ruchowe; chorzy nieleczeni wcześniej lekami doustnymi.
Interwencja	APO w postaci ciągłego wlewu podskórnego, w indywidualnie ustalonej (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dacepton®) dawce progowej. Optymalna terapia doustna (OTD) jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek. <b>Komentarz:</b> Zgodnie z ChPL Dacepton® infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania, jeśli chory nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy. Z tego powodu dopuszczano włączenie badań, w których infuzja była prowadzona w dzień i w nocy, natomiast nie włączano badań, w których infuzję prowadzono <u>wyłącznie</u> w nocy. Oprócz OTD, dopuszczano stosowanie dodatkowo innych leków, tj. wymienionych w ChPL Dacepton®, np. domperidonu.	Inna niż wymieniona, np. APO stosowana w postaci iniekcji podskórnych lub podana inną drogą; APO stosowana w dawkach nieoptymalizowanych (pominięcie etapu indywidualnego ustalenia dawki progowej, każdy chory otrzymuje dawkę leku ustaloną <i>a priori</i> ); APO stosowana w celach diagnostycznych lub przedoperacyjnie.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 691 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

<sup>5</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 7 publikacji.

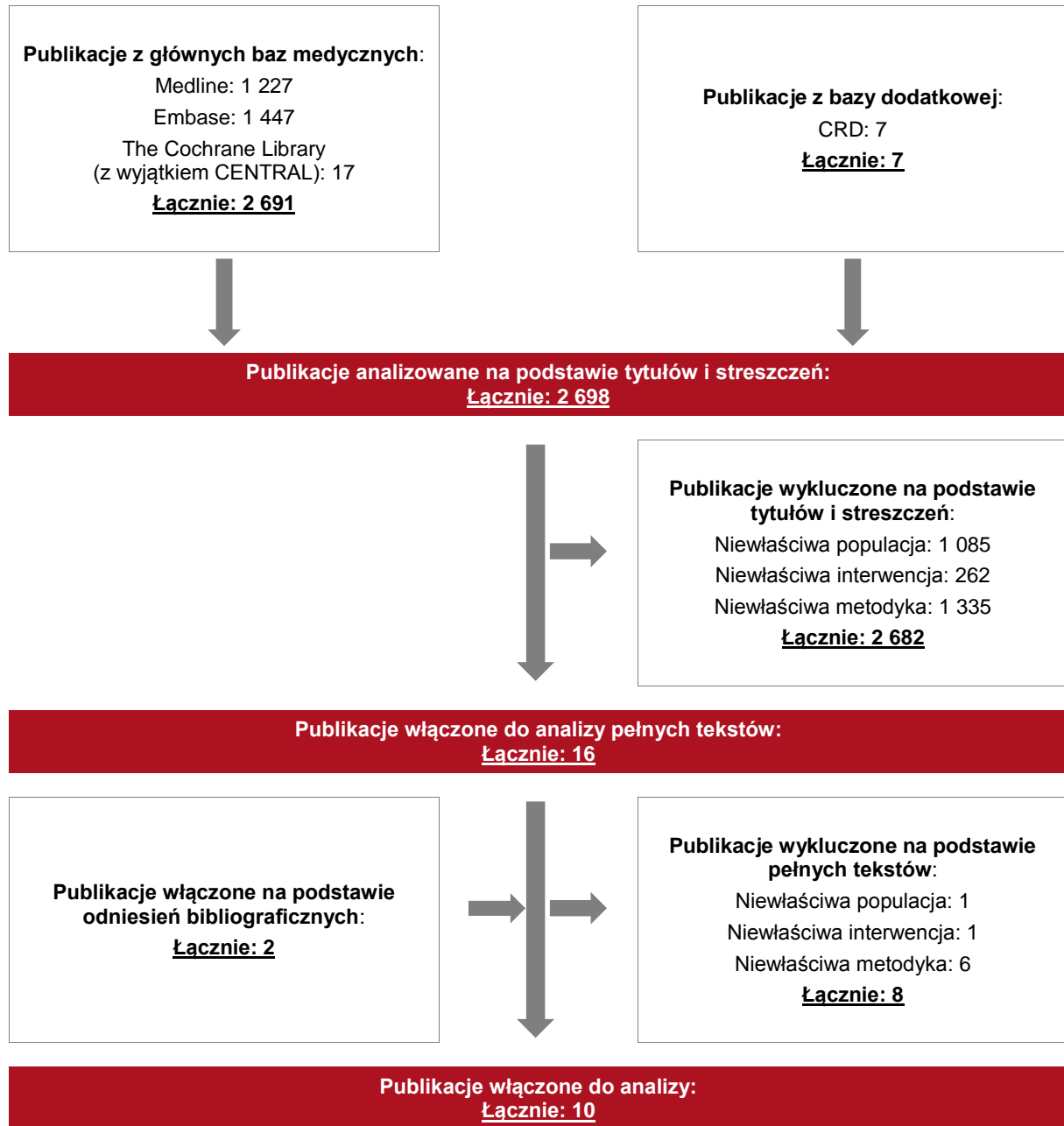
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Timpka 2016* [81], *Pilleri 2015* [79], *Xie 2014* [83], *Volkmann 2013* [82], *Clarke 2009* [74], *NCC-CC 2006* [80], *Goetz 2005* [77] oraz *Deleu 2004* [75]) oraz 2 publikacje włączone na podstawie odniesień bibliograficznych<sup>6</sup> z przeglądu *Goetz 2005* [77] (*Fox 2015* [76], *MDS 2002* [78]), które na potrzeby niniejszej analizy, w celu ujednoczenia nazewnictwa określono wspólnie jako *MDS 2015*. Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych została przedstawiona w rozdziale 3.6 oraz w załączniku 7.4, a pełna ich ocena jakości w rozdziale 7.5. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukanie baz we włączonych przeglądach systematycznych przeprowadzono ponad rok temu, dlatego przeglądy te mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>7</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.1.

<sup>6</sup> publikację *MDS 2002* odnaleziono na podstawie referencji podanej w publikacji *Goetz 2005*, natomiast najnowszy przegląd – publikacja *Fox 2015* została odnaleziona bezpośrednio ze strony Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. choroby Parkinsona i Zaburzeń Ruchu (MDS, ang. *The International Parkinson and Movement Disorder Society*) [69], gdyż bezpośrednio na niej znajdują się aktualizacje poprzednio opublikowanych przeglądów

<sup>7</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz [52]

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**



---

## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej oraz – w przypadku stron EMA i FDA – także stosując termin odnoszący się do populacji osób z chorobą Parkinsona.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla apomorfiny w leczeniu analizowanej populacji chorych na PD, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku i do populacji z chorobą Parkinsona.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami: **komparator główny** – optymalne leczenie doustne lekami przeciwparkinsonowymi i **komparator dodatkowy** – głęboka stymulacja mózgu (DBS, ang. *deep brain stimulation*) z/bez stosowania OTD.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

---

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria (przedstawione w poniższej tabeli) zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli chorzy na PD, u których występują fluktuacje ruchowe niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy we wczesnym stadium PD, u których nie występują fluktuacje ruchowe; chorzy nieleczeni wcześniej lekami doustnymi.
Interwencja	APO w postaci ciągłego wlewu podskórnego, w indywidualnie ustalonej (zgodnie z ChPL Dacepton®) dawce progowej. Optymalna terapia doustna (OTD) jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek. <b>Komentarz:</b> Zgodnie z ChPL Dacepton® infuzję należy podawać wyłącznie w czasie czuwania, jeśli chory nie odczuwa silnych dolegliwości w nocy. Z tego powodu dopuszczano włączenie badań, w których infuzja była prowadzona w dzień i w nocy, natomiast nie włączano badań, w których infuzję prowadzono <u>wyłącznie</u> w nocy. Oprócz OTD, dopuszczano stosowanie dodatkowo innych leków, tj. wymienionych w ChPL Dacepton®, np. domperidonu.	Inna niż wymieniona, np. APO stosowana w postaci iniekcji podskórnych lub podana inną drogą; APO stosowana w dawkach nieoptymalizowanych (pominięcie etapu indywidualnego ustalenia dawki progowej, każdy chory otrzymuje dawkę leku ustaloną <i>a priori</i> ); APO stosowana w celach diagnostycznych lub przedoperacyjnych, interwencja mieszana (część chorych stosowała APO-CSI, część APO w iniekcjach podskórnych (SC, ang. <i>subcutaneous</i> )), bez możliwości wyodrębnienia wyników dla grupy leczonej APO-CSI.
Komparatory	<u>Komparator główny:</u> optymalna terapia doustna lekami przeciwparkinsonowymi. <u>Komparator dodatkowy:</u> DBS. OTD jest kontynuowana z możliwością redukcji dawek. <b>Komentarz:</b> Włączano badania, w których DBS przeprowadzono w obrębie jądra niskowzgórzowego (DBS-STN, ang.	Niezgodny z założonymi, np. APO SC, terapia nier refundowana w Polsce (np. dojelitowe wlewy lewodopy (L-DOPY)).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<i>subthalamic nucleus deep brain stimulation</i> ) lub części wewnętrznej gałki bladej (DBS-GPi, łac. <i>globus pallidus interna</i> ).	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ ocena stanów <i>off</i> (czas trwania, liczba, nasilenie);</li> <li>⊗ ocena stanów <i>on</i> (czas trwania, liczba, stany <i>on</i> z/bez dyskinez);</li> <li>⊗ ocena funkcji/sprawności ruchowej;</li> <li>⊗ ocena powikłań ruchowych;</li> <li>⊗ ocena dyskinez;</li> <li>⊗ ocena objawów pozaruchowych;</li> <li>⊗ ocena funkcji poznawczych;</li> <li>⊗ ocena funkcji płata czołowego;</li> <li>⊗ ocena pamięci;</li> <li>⊗ ocena sprawności wzrokowo-ruchowej;</li> <li>⊗ ocena sprawności wzrokowo-przestrzennej;</li> <li>⊗ ocena objawów neuropsychiatrycznych/psychiatrycznych;</li> <li>⊗ ocena nastroju/depresji;</li> <li>⊗ zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku punktów końcowych, dla których wyniki oceniano za pomocą skali/kwestionariuszy, w niniejszej analizie przedstawiano zbiorczy wynik dla kategorii ogółem i podkategorii zbiorczych, nie uwzględniając szczegółowych wyników dla każdego z pytań wchodzących w skład danej skali/kwestionariusza.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Badania wtórne, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe.	Abstrakty konferencyjne.
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	Zgodna z badaniami włączonymi w bazach głównych.	Niezgodna z założeniami.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d*	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

\*nie dotyczy

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 768 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 56 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 133 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnych publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 32 publikacje. [REDACTED]

[REDACTED], czyli łącznie włączono 33 publikacje.

Do analizy głównej włączono następujące badania:

- ⊗ **badania porównujące APO-CSI + OTD vs OTD**: 2 badania obserwacyjne: *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* [88], *Morgante 2004* [91]) oraz badanie *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011* [90]);





---

**publikacje w formie tytułów i abstraktów odnalezione w ramach wyżej opisanego przeglądu systematycznego.**

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności praktycznej badania musiały zawierać wyniki dla  $\geq 1$  z następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas trwania stanów *off* lub *on*;
- ⊗ ocena sprawności ruchowej w skali UPDRS-III (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona);
- ⊗ ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV;
- ⊗ nasilenie dyskinez<sup>8</sup>;
- ⊗ dawka leków przeciwparkinsonowych, w tym L-DOPY8.

Ponadto, jeśli w badaniach tych oceniano także punkty końcowe dotyczące jakości życia chorych, uwzględniano je w niniejszej analizie.

W opinii analityków powyższe punkty końcowe służą ocenie najważniejszych kwestii związanych z analizowanym wskazaniem, czyli obejmujących zaburzenia ruchowe i jakość życia chorych na PD.

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa badania musiały zawierać informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa u chorych leczonych APO-CSI.

W ramach tej analizy poszukiwano także badań przeprowadzonych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS, w których oceniono wszystkie punkty końcowe uwzględnione w kryteriach włączenia do etapu II przeglądu systematycznego.

Dzięki tak zaplanowanej analizie klinicznej możliwa będzie pełna ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz ocena bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

Do uzupełniającej oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa włączono 14 badań obserwacyjnych, w których opisano wyniki leczenia APO-CSI u co najmniej 20 chorych:

---

<sup>8</sup> nie uwzględniano danych dychotomicznych

---

---

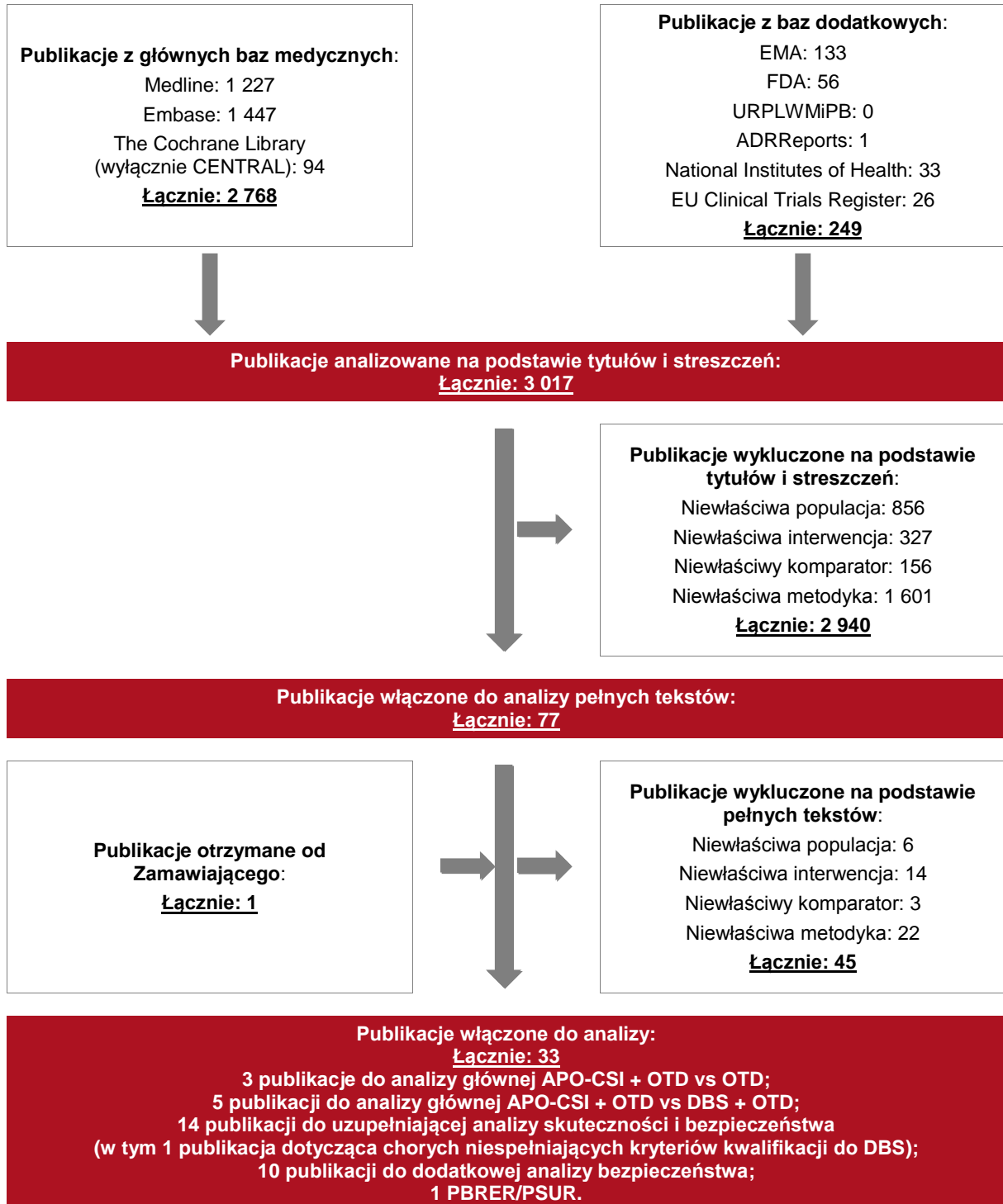
*Kimber 2017 [99], Drapier 2016 [95], Borgemeester 2016 [93], Barbosa 2016 [92], Martinez-Martin 2015 [101], Drapier 2012 [94], Garcia-Ruiz 2008 [97], Tyne 2004 [105], Manson 2002 [100], Stocchi 2001 [104], Pinter 1998 [103], Pietz 1998 [102], Hughes 1993 [98], Frankel 1990 [96]).*

Ponadto, w odnalezionym w ramach analizy uzupełniającej badaniu *Drapier 2012* oceniano punkty końcowe uwzględnione w kryteriach włączenia do etapu II przeglądu systematycznego, które przedstawiono osobno, w ramach analizy w podgrupie chorych **z przeciwwskazaniami do stosowania DBS stosujących APO-CSI + OTD, aby poszerzyć zakres informacji dostępnych dla tej szczególnej podgrupy.**

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.2.

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



---

### 3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [8]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [61]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 67 i Tabela 68).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [28]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [73], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [53]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 69, Tabela 70, Tabela 71).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [17] (Tabela 72 w załączniku 7.8).

---

### 3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Timpka 2016*, *MDS 2015* (publikacje *Fox 2015*, *Goetz 2005*, *MDS 2002*), *Pilleri 2015*, *Xie 2014*, *Volkman 2013*, *Clarke 2009*, *NCC-CC 2006* oraz *Deleu 2004*.

Większość odnalezionych przeglądów spełnia 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (w przeglądach *MDS 2015*, *Volkman 2013*, *NCC-CC 2006* nie przedstawiono strategii wyszukiwania, natomiast w przeglądach *Timpka 2016*, *Pilleri 2015* oraz *Clarke 2009* zabrakło krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy). Pozostałe przeglądy – *Xie 2014* oraz *Deleu 2004* oceniono na 5/5 punktów. Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Timpka 2016*, *Pilleri 2015*, *MDS 2015*, *Volkman 2013*, *Clarke 2009* oraz *NCC-CC 2006* zostały zakwalifikowane do kategorii IB, natomiast przeglądy *Xie 2014* i *Deleu 2004* do IA.

Na podstawie skali AMSTAR dokonano także oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że większość z nich charakteryzuje się umiarkowaną jakością, gdyż uzyskały od 5 do 8 na 11 punktów. Przeglądy *Timpka 2016*, *Pilleri 2015* oraz *Volkman 2013* uzyskały 3 punkty, co świadczy o ich niskiej jakości (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.5).

Celem przeglądów *MDS 2015*, *Pilleri 2015*, *Volkman 2013* oraz *Clarke 2009* była ocena skuteczności oraz efektywności klinicznej różnorodnych terapii dla chorych na zaawansowaną PD. Przegląd *Timpka 2016* oraz *Xie 2014* traktował o skuteczności i bezpieczeństwie ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Przegląd *NCC-CC 2006* stanowił opracowanie narodowych wytycznych dotyczących postępowania i leczenia chorych na PD. Natomiast przegląd *Deleu 2006* dotyczył kompleksowej oceny stosowania APO w różnych wskazaniach u chorych na PD.

Nie zidentyfikowano przeglądów o zakresie ściśle odpowiadającym przedmiotowi analizy, tzn. przeglądu efektywności klinicznej APO-CSI w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych

---

u chorych na PD. Niemniej w większości przeglądów uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności APO-CSI lub leczenia APO SC (także dla powtarzanych wstrzyknięć) ogółem u chorych na zaawansowaną PD.

Za przeglądy, których cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy można uznać *MDS 2015*, *Timpka 2016* oraz *NCC-CC 2006*, ze względu na przeprowadzony odrębny przegląd także dla APO, jak również przeglądy *Pilleri 2015*, *Volkman 2013* oraz *Deleu 2004*, z powodu dużej liczby włączonych badań dotyczących APO-CSI.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4.

---

---

## 3.7. Włączone badania pierwotne

### 3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

#### APO-CSI + OTD vs OTD

Do analizy APO-CSI + OTD względem OTD włączono dwa badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*EUROPAR 2011* oraz *Di Rosa 2003* (publikacje *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*)). Badanie *Di Rosa 2003* było otwarte, zaślepienie dotyczyło tylko osoby oceniającej wyniki (ang. *rater-blinded*), natomiast w badaniu *EUROPAR 2011* nie podano informacji na temat zaślepienia. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, badanie *Di Rosa 2003* zostało zaklasyfikowane do kategorii IIIB, a badanie *EUROPAR 2011* do kategorii IIID. Wiarygodność badań *Di Rosa 2003* oraz *EUROPAR 2011* oceniono za pomocą skali NOS w kategoriach dobór próby porównywalność i punkt końcowy na odpowiednio 3, 2 i 3 gwiazdki oraz 3, 2 i 2 gwiazdki.

W badaniu *EUROPAR 2011* i publikacji *Di Rosa 2003* obserwacja chorych przeprowadzana była przez około 12 miesięcy, natomiast w publikacji *Morgante 2004* przez 24 miesiące.

W obu badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona (ang. *British PD Society Brain Bank criteria*) w badaniu *EUROPAR 2011* lub wg kryteriów Gelba i Gilmana (badanie *Di Rosa 2003*) i ciężkimi zaburzeniami ruchowymi.

Liczebność populacji w obu badaniach była zbliżona i wynosiła 34 w badaniu *EUROPAR 2011* oraz 30 w badaniu *Di Rosa 2003*.

W obu badaniach w grupie badanej stosowano leczenie oparte na APO-CSI oraz OTD. W badaniu *EUROPAR 2011* wlew podawano 12-16 godz./d., natomiast w badaniu *Di Rosa 2003* APO-CSI początkowo podawano w dawce 2 mg (test APO), a następnie w infuzji, w dawce początkowej 2 mg/godz., stopniowo zwiększanej aż do dawki 100 mg/d., ze zmienną dawką 6-8 mg/godz. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie OTD (w badaniu *Di Rosa 2003* była to L-DOPA). W badaniu *Di Rosa 2003* jako leczenie wspomagające stosowano domperidon.

---



---

## APO-CSI + OTD vs DBS + OTD

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI + OTD względem DBS, do analizy włączono 3 badania: jedno otwarte, eksperymentalne, nierandomizowane badanie z grupą kontrolną (*Elia 2012*) oraz dwa badania prospektywne (*De Gaspari 2006* (publikacje *De Gaspari 2006*, *Antonini 2007* oraz *Antonini 2010*) oraz *Alegret 2004*). Badanie *Elia 2012* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*) i zaklasyfikowano je do kategorii IIIC wg klasyfikacji AOTMiT. Z kolei dwa pozostałe badania zaklasyfikowano do kategorii IIIB. Wiarygodność badania *Elia 2012* została oceniona na 1 z 5 punktów w skali Jadad, natomiast badania *De Gaspari 2006* oraz *Alegret 2004* oceniono za pomocą skali NOS wg kategorii dobór próby, porównywalność i punkt końcowy odpowiednio na 3, 2 i 3 gwiazdki oraz na 2, 2 i 1 gwiazdkę.

Okres obserwacji wynosił od 6 (badanie *Alegret 2004*), przez 12 miesięcy (publikacje *De Gaspari 2006* i *Antonini 2010* oraz badanie *Alegret 2004*) aż do 60 miesięcy (publikacja *Antonini 2010*).

Do badań *Elia 2012* oraz *De Gaspari 2006* włączano chorych na PD, rozpoznaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona, z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami niewystarczająco kontrolowanymi OTD. Ponadto, w badaniu *Elia 2012* chorzy byli leczeni APO-CSI, DBS-STN lub dojelitowym wlewem L-DOPY min. rok, a stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr wynosił  $\geq 3$  w praktycznie zdefiniowanym stanie *off*. W badaniu *Alegret 2004* uczestniczyli chorzy  $< 75$ . r.ż. z idiopatyczną PD z powikłaniami ruchowymi opornymi na konwencjonalne leczenie, bez otępienia i upośledzających resztkowych objawów parkinsonowskich w stanie *on*. We wszystkich badaniach chorzy spełniali kryteria kwalifikacji do DBS (w badaniach *Elia 2012* i *De Gaspari 2006* – wg rekomendacji CAPSIT-PD (ang. *core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease* – kluczowy program oceny chirurgicznych zabiegów interwencyjnych w chorobie Parkinsona)).

Liczebność wynosiła 20 chorych w badaniu *Elia 2012*, 25 chorych w badaniu *De Gaspari 2006* oraz 16 chorych w badaniu *Alegret 2004*.

U wszystkich chorych z grupy badanej stosowano APO-CSI + OTD w dawce dostosowanej do chorego, stopniowo zwiększanej do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej przez średni okres leczenia równy 52,2 mies. w badaniu *Elia 2012* oraz 30 mies. w badaniu *De Gaspari 2006*. W badaniu *Alegret 2004* nie podano informacji dotyczącej czasu leczenia.

---

---

We wszystkich badaniach interwencję kontrolną stanowił DBS-STN.

W badaniu *Elia 2012* oraz *Alegret 2004* chorym podawano także domperidon, aby zapobiec nudnościom i wymiotom.

### **APO-CSI – uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa**

Do analizy włączono 14 badań, w tym jedno badanie *Drapier 2012*, którego szczegółowe wyniki przedstawiono dla podgrupy chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS. Włączono 6 badań retrospektywnych, jednoramiennych (badania *Barbosa 2016*, *Borgemeester 2016*, *Drapier 2012*, *Garcia-Ruiz 2008*, *Tyne 2004*, *Stocchi 2001*), 2 badania obserwacyjne jednoramienne (*Kimber 2017*, *Drapier 2016*), 3 prospektywne badania *Martinez-Martin 2015*, *Pinter 1998* oraz *Pietz 1998*, retrospektywne, 2 dwuramienne badania bez grupy kontrolnej (*Hughes 1993* oraz *Frankel 1990*) retrospektywne, kohortowe badanie *Manson 2002*. Większość badań zaklasyfikowano do kategorii IVA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, z wyjątkiem badania *Martinez-Martin 2015* zaklasyfikowanym do kategorii IIIB oraz badania *Drapier 2016*, którego klasyfikacja była niemożliwa. Badania *Kimber 2017*, *Barbosa 2016*, *Borgemeester 2016*, *Drapier 2012*, *Garcia-Ruiz 2008*, *Pinter 1998* oraz *Pietz 1998* oceniono za pomocą skali NICE na 6 spośród 8 punktów. Badania *Tyne 2004* i *Stocchi 2001* oraz *Hughes 1993* i *Frankel 1990* otrzymały po 4 i 5 punktów, natomiast badania *Drapier 2016* oraz *Martinez-Martin 2015* oceniono odpowiednio na 7 i 8 spośród 8 punktów w skali NICE. Ponadto, badania *Martinez-Martin 2015*, *Manson 2002* i *Pietz 1998* oceniono za pomocą skali NOS w kategoriach dobór próby porównywalność i punkt końcowy na odpowiednio 4, 2 i 4 gwiazdki, 2, 1 i 3 gwiazdki oraz 2, 2 i 3 gwiazdki. W tej samej skali oceniono badania *Hughes 1993* i *Frankel 1990* na odpowiednio 4, 1 i 4 gwiazdki.

W badaniu brało udział od 22 do 142 chorych na idiopatyczną chorobę Parkinsona z fluktuacjami motorycznymi niekontrolowanymi standardową terapią doustną.

Leczenie APO-CSI oraz obserwację chorych prowadzono w okresie od 6 miesięcy do 5 lat. W badaniach na ogół analizowano wyniki chorych leczonych długoterminowo (nie analizowano wyników chorych, u których terapia z zastosowaniem APO-CSI została przerwana na wczesnym etapie). W ramach terapii wspomagającej u większości chorych stosowano domperidon.

---

---

## **APO-CSI – analiza uzupełniająca dla podgrupy chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS**

Tylko jedno retrospektywne, jednoramienne badanie *Drapier 2012* dotyczyło populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS. Zaklasyfikowano je do kategorii IVA wg klasyfikacji AOTMiT i oceniono na 6 na 8 punktów w skali NICE.

Do badania przystąpili chorzy leczeni APO w latach 2005-2008, z idiopatyczną PD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona, będącymi potencjalnymi kandydatami do leczenia DBS-STN, ze względu na występowanie ciężkich przypadków fluktuacji ruchowych o znacznym nasileniu oraz polekowych dyskinez opornych na leczenie. U chorych tych istniały jednak przeciwwskazania do DBS, tj.: ogólne zaburzenia funkcji poznawczych (MDRS (ang. *Mattis Dementia Rating Scale* – skala oceny nasilenia otępienia Mattisa)  $\leq 130$  pkt) lub/i zespół dysfunkcji wykonawczej (obniżone wyniki w  $\geq 3$  testach oceniających funkcje wykonawcze w porównaniu ze spodziewanym wynikiem uwzględniającym wiek i wykształcenie chorego) lub/i osiowe objawy ruchowe oporne na leczenie dopaminowe, z uwzględnieniem dyzartrii, zastygania, upadków (wynik  $\geq 3$  w przedoperacyjnej ocenie podpunktu osiowego w skali UPDRS-III w czasie leczenia L-DOPA (ang. *on-dopa condition*)).

Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. W tym czasie 23 chorych otrzymywało APO-CSI w całkowitej średniej dawce (infuzja + bolus): 62,6 mg/d. oraz domperidon w dawce 60 mg/d., aby zapobiec występowaniu nudności i niedociśnienia ortostatycznego.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.5).

---

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>APO-CSI + OTD vs OTD</b>							
<i>EUROPAR 2011</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną, wielośrodkowe; IIID; <i>superiority</i> .	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:*** Porównywalność:** Punkt końcowy:**	Średnia (SD**): 12,5 (11,5) mies.	Chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona z ciężkimi dyskinezami i fluktuacjami <i>on/off</i> nieodpowiadającymi na zmiany w stosowanej terapii.	APO-CSI + OTD: N*=17; OTD: N=17	APO-CSI 12-16 godz./d.	OTD (w publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanej OTD)
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003, Morgante 2004)</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną, otwarte (zaślepienie dotyczyło tylko osoby oceniającej wyniki (ang. <i>rater-blinded</i> )), jednośrodkowe; IIIB; <i>superiority</i> .	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:*** Porównywalność:** Punkt końcowy:***	12 mies. <i>Di Rosa 2003</i> ; 24 mies. <i>Morgante 2004</i>	Chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Gelba i Gilmanna z ciężkimi zaburzeniami ruchowymi w wywiadzie, <65. r.ż., wynik w skali MMSE >24 punktów.	APO-CSI + OTD: N=12; OTD: N=18	APO-CSI początkowo w dawce 2 mg (test APO), następnie dawka początkowa infuzji: 2 mg/godz., stopniowo zwiększana aż do dawki końcowej 100 mg/d., ze zmienną dawką 6-8 mg/godz.	OTD (L-DOPA). chorzy, którzy odmówili infuzji APO, otrzymywali swoje poprzednie leki. Dawkę modyfikowano w stosunku do stanu klinicznego chorego.
						<b>Leczenie wspomagające:</b> domperidon – 60 mg/d., począwszy od 3. dnia przed podaniem APO (testem APO). W trakcie zwiększania dawki APO, zmniejszano stopniowo dawkę L-DOPY.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>APO-CSI + OTD vs DBS + OTD</b>							
<i>Elia 2012</i>	Eksperymentalne, nierandomizowane z grupą kontrolną, otwarte; IIC; <i>superiority.</i>	Jadad: 1/5	Co najmniej 12 mies.	Chorzy na idiopatyczną PD (trwającą min. 5 lat), rozpoznaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona, leczeni APO-CSI, DBS-STN lub dojelitowym wlewem L-DOPY min. rok (chorzy byli ustabilizowani na maksymalnych tolerowanych dawkach); w czasie rozpoczynania ocenianego leczenia: trwała odpowiedź na terapię L-DOPA, upośledzające fluktuacje ruchowe (długotrwałe i co najmniej sporadycznie nieprzewidywalne stany <i>off</i> ), stany <i>off</i> i dyskinezy, stany <i>on</i> zajmujące $\geq 25\%$ czasu w stanie czuwania, stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr $\geq 3$ w praktycznie zdefiniowanym stanie <i>off</i> , spełnienie kryteriów rekomendacji CAPSIT-PD.	APO-CSI + OTD: N=10; DBS + OTD: N=10	<p><u>APO-CSI</u>: średni (SD) czas wlewu: 2,9 (0,95) mg/godz.; średni (SD) czas leczenia: 52,2 (64,83) mies.</p> <p><u>DBS-STN</u>: średnia (SD) całkowita dostarczona energia: 75,9 (21,50) <math>\mu</math>J; średni (SD) czas leczenia: 21,9 (18,66) mies.</p> <p>Po rozpoczęciu terapii dawkę (lub parametry w przypadku DBS) stopniowo zwiększano, do otrzymania najlepszej możliwej kontroli objawów ruchowych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> W razie potrzeby, leczenie doustne było stopniowo przywracane, a następnie podtrzymywane w najmniejszej dawce wystarczającej do optymalnej kontroli objawów.</p> <p>Chorzy otrzymywali standardową dietę. Kilka dni po przyjęciu na oddział odstawiano wszystkie leki / przerywano DBS na 12 godz. w porze nocnej. Od godz. 8. rano wznawiano APO-CSI lub DBS zgodnie z wcześniej stosowanym, dawkowaniem.</p> <p>W kolejnym dniu, oprócz wyznaczonej terapii, o 8. rano wszyscy chorzy otrzymali dodatkowo standardową doustną dawkę L-DOPY / karbidopy (250/25 mg). Ponadto, w trakcie 2 dni obserwacji chorzy nie otrzymywali innego leczenia przeciwparkinsonowego.</p> <p>Chorzy mogli otrzymywać domperidon. Wszyscy chorzy otrzymali 20 mg domperidonu 1 godz. przed testem L-DOPY.</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006, Antonini 2007, Antonini 2010)</i>	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe; IIIB	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:*** Porównywalność:** Punkt końcowy:***	12 mies. ( <i>De Gaspari 2006, Antonini 2007</i> ), 5 lat (60 mies.) ( <i>Antonini 2010</i> )	Chorzy na PD rozpoznaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Wielkiej Brytanii, z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami niewystarczająco kontrolowanymi OTD (ocena na podstawie wieloletniej obserwacji), spełniający kryteria kwalifikacji do DBS wg CAPSIT-PD.	APO-CSI + OTD: N=13 (dla OBS= 12 mies.); N=12 (dla OBS= 60 mies.) DBS + OTD: N=12 (dla OBS= 12 mies.); N=13 (dla OBS= 60 mies.)	<u>APO-CSI</u> (zaprzestawano leczenia w nocy). Średnia (SD) dawka po 12 mies.: 74,78 (24,42) mg/d. (N=13) / 69,0,0 (26,0) mg/d. (N=12), po 60 mies.: 83,4 (19,2) mg/d. przez średnio 14 (SD:2) godz. dziennie. Średni czas leczenia: 30 mies. (dla N=10 chorych). Dawkę APO-CSI stopniowo zwiększano do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej.	<u>DBS-STN</u>
<i>Alegret 2004</i>	Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną; IIIB	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:** Porównywalność:** Punkt końcowy.*	6 i 12 mies.	Chorzy <75. r.ż. z idiopatyczną PD z powikłaniami ruchowymi opornymi na konwencjonalne leczenie, bez otępienia i upośledzających resztkowych objawów parkinsonowskich	APO-CSI + OTD: N=7; DBS + OTD: N=9	<u>APO-CSI</u> w początkowej dawce 1 mg/godz. w ciągu 16 godz. W ciągu następnych 3 dni, dawkę zwiększano	<u>DBS-STN</u> . Programowanie parametrów stymulacji dokonywano metodą telemetrii w czasie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				w stanie <i>on</i> , chorzy zakwalifikowani do STN DBS.		stopniowo do 48 mg/16 godz. Podczas kolejnych wizyt, szybkość wlewu APO dostosowywano do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej.	kolejnych sesji aż do uzyskania najlepszych wyników terapii. W kolejnych tygodniach dokonywano optymalizacji farmakoterapii lekami przeciwparkinsonowymi.
<p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorych leczono domperidonem (60 mg/d.) 1 tydz. przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Dawki leków doustnych stopniowo obniżano podczas terapii APO-CSI. Podczas kolejnych wizyt, dostosowywano dawki L-DOPY do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej.</p>							
<b>APO-CSI – uzupełniająca analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa</b>							
<i>Kimber 2017</i>	Obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe; IVA	<b>Skala NICE:</b> 6/8	Maks. 120 mies.	Chorzy na PD (potwierdzona za pomocą kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona), leczeni APO-CSI w ośrodku badawczym między kwietniem 2004 r. a styczniem 2014 r.	N=36	<p><u>APO-CSI:</u> średnia (zakres) prędkość wlewu: 4 (0,75; 8) mg/godz.</p> <p>Do 2010 r. u chorych wcześniej nieleczonych APO, przeprowadzono test odpowiedzi na APO. Od 2010 r. rozpoczęto leczenie ambulatoryjne APO stosowanym w niskiej dawce (np. 1 mg/godz.), a w ciągu następnych 4-6 tygodni stopniowo zwiększając dawkę APO. Stopniową zmianę dawki przeprowadzono co 4-6 tyg. przez około 3 mies., a następnie co 6 mies.</p>	n/d
Chorym przepisano domperidon w dawce 10-20 mg, 3 razy/d., który przyjmowali 3 dni							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						przed rozpoczęciem terapii APO-CSI. Od 2014 r., maksymalna dawka dobową została zmniejszona do 30 mg. Stopniowe obniżanie dawki i próby zaprzestania stosowania domperidonu przeprowadzono u wszystkich chorych po kilku tygodniach leczenia APO-CSI.	
<i>Barbosa 2016</i>	Retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; IVA	<b>Skala NICE:</b> 6/8	Średnia (SD): 43 mies.	Zarejestrowani w ośrodku badawczym w latach 2013-2014 chorzy stosujący APO-CSI z powodu opornych fluktuacji ruchowych z istotnymi stanami <i>off</i> występującymi przez co najmniej 2 godz./d.	N=28; Grupa z ICB: N=12; Grupa bez ICB: N=16	<p><u>APO-CSI</u>: średnia (SD) maksymalna dawka leku [mg]: Ogółem: 56,34 (23,46); Grupa z ICB: 57,40 (19,89); Grupa bez ICB: 55,55 (26,45);</p> <p>Średni (SD) czas leczenia/d. [godz.]: Ogółem: 13,94 (3,05);</p> <p>Średni (SD) czas leczenia [mies.]: Ogółem: 43,32 (34,65); Grupa z ICB: 39,41 (32,57); Grupa bez ICB: 46,25 (36,91).</p>	n/d
						Część chorych stosowało DA*** w trakcie terapii APO-CSI	
<i>Borge-meester 2016</i>	Retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; IVA	<b>Skala NICE:</b> 6/8	Średnia (SD): 28 mies.	Chorzy na idiopatyczną PD rozpoznaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Wielkiej Brytanii, leczeni APO-CSI (z powodu fluktuacji ruchowych, pomimo stosowania OTD, z powodu niechęci / niespełnienia kryteriów leczenia za pomocą DBS, z powodu nietolerancji doustnych leków DA lub z konieczności stosowania droksidopy z powodu ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego) w ośrodku badawczym między październikiem 2000 r. a czerwcem 2014 r.	N=125; Chorzy z fluktuacjami ruchowymi: N=115; Chorzy nietolerujący doustnych leków dopaminergicznych: N=8; Chorzy z ciężkim niedociśnieniem	<p><u>APO-CSI</u>, prędkość wlewu wynosiła 1 mg/godz., dawkę zwiększano o 0,5-1 mg/godz. aż do ustąpienia lub pogorszenia dyskinez. W tym czasie obniżano dawki leków dopaminergicznych. Gdy po redukcji dawki leków doustnych zaobserwowano pojawienie się lub pogorszenie stanów <i>off</i>, wówczas ponownie stopniowo podnoszono dawkę APO o 0,5-1 mg/godz. Nie zdefiniowano minimalnej szybkości wlewu APO, jednak zwiększenie dawki APO o 1-2 mg/godz. uznano za wystarczającą dla danego chorego, przy czym za ostateczny punkt końcowy uznano optymalny czas</p>	n/d



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
					ortostatycznym: N=2	<p>skrócenia stanów <i>off</i> i/lub dyskinez. Średnia (SD) przyjmowana dawka APO w początkowym okresie doboru dawki [mg/godz.]: 3,9 (1,8). Średni (SD) czas infuzji [godz./d.]: 16,6 (3,2). Średnia (SD) dawka APO [mg/d.]: 66 (30).</p>	
						Chorzy stosowali leki dopaminergiczne. Ponadto 2 chorych z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym stosowało droksidopę w kombinacji z APO-CSI.	
<i>Drapier 2016</i>	<p>Obserwacyjne, otwarte, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe; W klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa.</p>	<b>Skala NICE:</b> 7/8	6 mies.	Chorzy na PD określoną na podstawie ustanowionych kryteriów, w wieku $\geq 18$ . r.ż., leczeni APO-CSI z powodu występujących fluktuacji ruchowych i/lub uporczywych okresów <i>off</i> i/lub dyskinez niekontrolowanych dostatecznie za pomocą OTD.	N=142	<p><u>APO-CSI</u> (Apokinin®), którego stosowanie rozpoczęto i dostosowywano podczas pobytu chorego w szpitalu. 124 (87,3%) chorych stosowało APO-CSI w godzinach dziennych, średnio (SD) 12,7 (1,5) godz./d. 18 (12,7%) chorych leczono 24-godz. wlewem. Średnia (SD) dawka początkowa APO wynosiła 22,7 (25,4) mg/d., natomiast w momencie wypisania ze szpitala (0. mies.) wynosiła 58,5 (46,1) mg/d.</p>	n/d
						Część chorych leczona była L-DOPĄ (138 (97,2%) chorych) i innymi DA (89 (62,7%) chorych).	
<i>Martinez-Martin 2015</i>	<p>Obserwacyjne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe;</p>	<p><b>Skala NOS:</b> Dobór próby:**** Porównywalność:** Punkt końcowy:***</p>	6 mies.	Chorzy na PD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona, leczeni APO-CSI z powodu fluktuacji ruchowych,	N=43	<p><u>APO-CSI</u> w średniej (SD) dawce: 105,9 (23,2) mg/d. (LED=1059,3 (231,5) mg/d.). Średnia (SD) prędkość wlewu wynosiła 15,9 (3,5) godz./d.</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	IIIB	Skala NICE: 8/8		uciążliwych stanów <i>off</i> i dyskinez niewystarczająco kontrolowanych OTD, z odpowiedzią na leczenie L-DOPA, bez demencji.		Chorzy dodatkowo zażywali L-DOPE (w 30% zredukowanej dawce w porównaniu do okresu przed terapią APO-CSI). Ponadto 4 (9,3%) chorych dodatkowo wymagało leczenia rotygotyną w plastrach, podawaną na noc.	
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	Retrospektywne, jednoramienne; IVA	Skala NICE: 6/8	Średnia (SD): 19,93 (16,3) mies.	Chorzy na zaawansowaną PD z fluktuacjami ruchowymi, niedostatecznie kontrolowanymi przez terapię doustnymi lekami przeciw PD, długotrwałe leczeni APO (minimum 3 miesiące) w ciągu ostatnich 5 lat (łącznie z chorymi, którzy zaczęli leczenie od 2003 r. i wciąż byli leczeni w okresie obserwacyjnym w marcu 2007 r., czyli w momencie rozpoczęcia badania).	N=82	<p>APO-CSI 10 mg/ml chlorowodoru APO rozcieńczone roztworem soli fizjologicznej do 5 mg/ml. Infuzja za pomocą przenośnej pompy przeznaczonej do użytku pozaszpitalnego, podłączonej do podskórnie założonej kaniuli.</p> <p>Średnia (SD / zakres) dawka: 72,0 (21,38 / 35; 160) mg/d.; Średni (SD / zakres) czas infuzji: 14,05 (1,81 / 10,0; 16,5) godz./d.; Średnia (SD) dawka: 5,03 (1,34) mg/godz.</p> <p>Domperidon podawany rutynowo w początkowych etapach leczenia. Część chorych stosowała dodatkowe leki.</p>	n/d
<i>Tyne 2004</i>	Retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe; IVA	Skala NICE: 4/8	Średnio 25,1 mies.	Chorzy na idiopatyczną PD, leczeni (w okresie, którego dotyczyło badanie) APO, z ciężkimi i trudnymi do przewidzenia stanami <i>off</i> i/lub fluktuacjami ruchowymi (łącznie z objawami końca dawki (ang. <i>wearing off</i> ) nieodpowiadającymi na optymalną terapię doustną) i/lub dyskinezy.	N=107	<p>APO-CSI.</p> <p>Średnia (SD / zakres) dawka: 69,8 (32,2 / 22; 160) mg; Średni (SD / zakres) czas infuzji: 13,5 (3,3 / 11; 24) godz./d.; Średni (SD) czas leczenia: 25,1 mies., maksymalnie 84 (17,7) mies.</p> <p>Po 2 mies. stosowania APO-CSI + OTD (do 7 lat), dawkę L-DOPY zmniejszono o 24% do średniej (zakres) dawki: 626 (0; 1 650) mg. Po co najmniej 2 mies. otrzymywania APO-CSI + OTD dawkę LDE zmniejszono o 27% do</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Manson 2002	Retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe; IVA	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:** Porównywalność:* Punkt końcowy:***	Średnia (SD / zakres) 33,8 (24,8 / 4; 108) mies.	Chorzy na PD leczeni APO od 1995 r., będący nadal leczeni w 2000 r., z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, ciężkimi dyskinezami, opornymi na OTD.	N=64; APO-CSI monoterapia N=45; APO-CSI politerapia: N=19	średniej (zakres) dawki: 808 (0; 1 700) mg.	n/d
						<p><u>APO-CSI</u>: chlorowodorek APO w dawce 10 mg/ml rozcieńczony w roztworze soli fizjologicznej do 5 mg/ml, podawany za pomocą pompy infuzyjnej;</p> <p>Średnia (SD) dawka w grupie poddanej monoterapii w I etapie obserwacji (stabilizacja terapii) wynosiła 102,8 (70,8) mg i 102,5 (71,8) mg w II etapie obserwacji (ostatnia wizyta w ośrodku). Średnia (SD) dawka w grupie politerapii wynosiła w I etapie obserwacji 92,8 (39) mg i 86,7 mg (36) mg w II etapie obserwacji.</p> <p>Średnia (SD) szybkość wlewu wynosiła 6,1 (2,6) mg w I etapie obserwacji oraz 5,9 mg (2,5) w II etapie obserwacji.</p> <p>APO podawano średnio (SD) przez 16,5 (4,2) godz. 9 chorych otrzymywało APO w infuzji przez 24 godz.</p>	
						Chorzy mieli stopniowo odstawiane inhibitory COMT, selegilinę, amantadynę tydzień przed inicjacją APO a dawka doustnych leków z grupy DA była redukowana. Podczas pobytu chorych w szpitalu, zmniejszano dawki DA (w ciągu tygodnia) i L-DOPY (o 20-50%), a zwiększano stopniowo dawki APO. Gdy chorzy opuścili szpital, dawki L-DOPY nadal były zmniejszane (o ok. 50-100 mg/d./tydz.), a APO zwiększane do wartości optymalnej.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Stocchi 2001</i>	Retrospektywne, jednoramienne; IVA	<b>Skala NICE: 4/8</b>	60 mies.	Chorzy <70. r.ż. z PD i fluktuacjami ruchowymi leczeni L-DOPĄ i innymi lekami przeciw PD, leczeni APO-CSI minimum 5 lat.	N=30	<p><u>APO-CSI</u> dawka początkowa 2 mg/godz.; wlew za pomocą insulinowej pompy infuzyjnej zaprogramowanej według indywidualnego zapotrzebowania chorego, trwający 12 godz. (od 8 do 20, na noc zaprzestawano infuzji); pompa dostarczała 0,1-5 ml roztworu zawierającego 1-50 mg APO na 1 godz. Schemat ten stosowano przez około tydzień, następnie zwiększając dawkę APO w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej.</p> <p>Średnia (SD / zakres) dawka: 4,3 (2,9 / 2,5; 8,0) mg/godz</p>	n/d
						Domperidon 60 mg/d. w celu zapobieżenia systemowym zdarzeniom niepożądanym. Przez tydzień nie podawano (oprócz APO) chorym leków przeciw PD. U chorych u których nie wystąpił odpowiedni efekt terapii APO (nie w pełni mobilni lub jeśli w dalszym ciągu występowały fluktuacje) dodawano L-DOPE (p.o.) i inhibitor dekarboksylazy obwodowej, początkowo w pojedynczej dawce porannej.	
<i>Pinter 1998</i>	Prospektywne, jednoramienne; IVA	<b>Skala NICE: 6/8</b>	Średnia (zakres): grupa I: 757 (92; 1 782) dni (24,9 (3,0; 58,6) mies.); gr. II: 464 (83; 1 565) dni (15,3	Chorzy na idiopatyczną PD, zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona, z fluktuacjami ruchowymi opornymi na leczenie doustnymi lekami dopaminergicznymi i pozytywną odpowiedzią motoryczną w teście APO.	N=29; Grupa I: N=24; Grupa II: N=5	<p><u>APO-CSI</u> dawkę stopniowo zwiększano aż do osiągnięcia optymalnej odpowiedzi chorego na leczenie.</p> <p>APO-CSI przez 12 godz. otrzymywało 16 (66,6%) chorych z grupy I oraz 3 (60,0%) chorych z grupy II. APO-CSI przez 24 godz. otrzymywało 8 (33,3%) chorych z grupy I oraz 2 (40,0%) chorych z grupy II.</p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			(zakres: 2,7; 51,5) mies.)			Średnia (zakres) dawka: 4,8 (3; 10) mg/godz. w grupie I oraz 4,6 (3; 9) mg/godz. w grupie II; Średni (zakres) czas trwania leczenia: 757 (92; 1 782) dni w grupie I oraz 464 (83; 1 565) dni w grupie II.	
						Wszyscy chorzy stosowali L-DOPE w średniej dawce 817,5 (zakres: 600; 1 400) mg/d. oraz deprenyl w dawce 10 mg/d. Ponadto, 2 chorych stosowało bromazepam, 12 chorych bromokryptynę, a 17 chorych lizuryd.	
<i>Pietz 1998</i>	Prospektywne, dwuramienne, bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe; IVA	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:** Porównywalność:** Punkt końcowy:** <b>Skala NICE:</b> 6/8	Średnio 20,2 oraz 54,0 mies.	Chorzy na idiopatyczną PD, u których występują stany <i>off</i> , objawy końca dawki, fluktuacje ruchowe, dwufazowe dyskinezy występujące pomimo optymalnego leczenia PD, odpowiadający na L-DOPE i APO.	N=25	Dawkę ustalano testem APO, iniekcje wykonywano co minimum 90 min., dawka początkowa wynosiła 0,5-1,0 mg, dawkę podnoszono o 0,5-1,0 mg/dawkę (maksymalnie 6 mg) do uzyskania optymalnego efektu lub wystąpienia działań niepożądanych. <u>APO-CSI</u> podawane pompą infuzyjną – początkowa dawka 1 mg/godz., następnie zwiększana o nie więcej niż 1 mg/godz./d. do uzyskania optymalnego efektu lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku uzyskania stabilnego stanu chorego na poziomie niemal suboptymalnym przez 2 dni, dodawano bolus. Dawkę ustalano w taki sam sposób jak w przypadku iniekcji.  Mediana (zakres) dawka: 4,0 (2,0; 6,5) mg/godz. Całkowita dawka APO, mediana (zakres): 112,5 (57; 174) mg/d. Wymiar dawki w bolusie, mediana	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						(zakres): 1,6 (0,5-4,0) mg. Mediana (zakres) czasu leczenia: 44,0 (3; 67) mies.	
						Domperidon 10-20 mg, 3 razy na dobę, 12-24 godz. przed podaniem APO, następnie możliwe zmniejszenie o 10 mg/d. przez pierwsze dwa tygodnie, następnie całkowicie odstawiony.  Dawka L-DOPY zredukowana była o co najmniej 30%, u większości chorych o 50% przed infuzją APO-CSI (24-godz.). Terapia innymi DA, lekami antycholinergicznymi była wstrzymana, leczenie selegiliną pozostawało bez zmian.	
<i>Hughes 1993</i>	Retrospektywne, dwuramiennie, bez grupy kontrolnej, kontynuacja badania <i>Frankel 1990</i> ; IVA	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:*** Porównywalność:* Punkt końcowy:*** <b>Skala NICE:</b> 5/8	do 5 lat; APO-CSI: średnia (zakres): 36,5 (12; 61) mies.	Chorzy na idiopatyczną PD, leczeni APO-CSI / SC + OTD >12 mies.	N=22	APO-CSI w dawce początkowej (początkowa stabilizacja) – średnia (zakres): 80,8 (32; 180) mg/d.; po roku – średnia (zakres) dawka 93,2 (30; 180) mg/d.	n/d
						Domperidon doustnie w dawce 20 mg 3 razy na dobę, 2 godz. przed testem APO, stopniowo redukowany przez 3-6 mies. aż do całkowitego zakończenia stosowania (o ile możliwe).	
<i>Frankel 1990</i>	Retrospektywne, dwuramiennie, bez grupy kontrolnej; IVA	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby:*** Porównywalność:* Punkt końcowy:*** <b>Skala NICE:</b> 5/8	Mediana (zakres): 22 (5; 32) mies.	Chorzy na idiopatyczną PD, leczeni L-DOPA i APO, z fluktuacjami <i>on/off</i> niekontrolowanymi standardową terapią L-DOPA, DA, selegiliną i dietą białkową.	N=25	APO-CSI (w minipompie; roztwór APO w dawce 10 mg/ml) do 5 mg/godz., ze zwiększeniem dawki 0,05 mg/h. Dodatkowo stosowano bolus w dawce 0,3 mg. Dawka początkowa APO-CSI wynosiła 1 mg/godz., następnie dawkę zwiększano odpowiednio do reakcji na leczenie.  Średnia (zakres) dawka: 3,3 (1,25; 5,5) mg/godz.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Średni (zakres) ekwiwalent: 0,05 (0,02; 0,08) mg/kg/godz. Większość chorych przyjmowała 2-4 mg/godz. Suplementowano średnio (zakres) 9,5 (0; 32) bolusami dziennie, średnią (zakres) dawką 2,4 (1,0; 7,5) mg na bolus. Średnia (zakres) dawka wynosiła 89 (24; 207) mg/d.	
Domperidon doustnie, w dawce 20 mg, 2 godz. przed testem APO; z leków przeciw PD stosowano bromokryptynę, amantadynę, leki antycholinergiczne, selegilinę							
<b>APO-CSI – analiza uzupełniająca dla podgrupy chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS</b>							
<i>Drapier 2012</i>	Retrospektywne, jednoramienne; IVA	<b>Skala NICE: 6/8</b>	12 mies.	Chorzy leczeni APO w latach 2005-2008; chorzy na idiopatyczną PD zdiagnozowane na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona; potencjalni kandydaci do leczenia DBS-STN, ze względu na występowanie ciężkich przypadków fluktuacji ruchowych o znacznym nasileniu oraz polekowych dyskinez opornych na leczenie; chorzy z przeciwwskazaniami do DBS, tj.: ogólne zaburzenia funkcji poznawczych (MDRS ≤130 pkt) lub/i zespół dysfunkcji wykonawczej (obniżone wyniki	N=23	<u>APO-CSI</u> w początkowej dawce 1 mg/godz., stopniowo zwiększanej aż do momentu uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej w ciągu dnia (podawanie APO przerywano na noc). Średnia (SD / zakres) dawka: 3,5 (0,96 / 1,2; 5,0) mg/godz.; Średni (SD / zakres) czas infuzji: 15,1 (2,0 / 12,0; 21,5) godz.; Średnia (SD / zakres) liczba bolusów: 2,8 (1,8 / 0; 6) na dobę; Średnia (SD / zakres) dawka: 3,0 (1,1 / 0; 5) mg/bolus; Całkowita średnia (SD / zakres) dawka APO (infuzja + bolus): 62,6 (18,8 / 30; 90) mg/d.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				w $\geq 3$ testach oceniających funkcje wykonawcze w porównaniu ze spodziewanym wynikiem uwzględniającym wiek i wykształcenie chorego) lub/i osiowe objawy ruchowe oporne na leczenie dopaminowe, z uwzględnieniem dyzartrii, zastygania, upadków (wynik $\geq 3$ w przedoperacyjnej ocenie podpunktu osiowego w skali UPDRS-III w czasie leczenia L-DOPA ( <i>on-dopa condition</i> ).		Leczenie wspomagające: domperidon w dawce 60 mg/d. (aby zapobiec występowaniu nudności i niedociśnienia ortostatycznego); stopniowo zmniejszono podawanie doustnych leków na PD.	

\*liczba chorych w grupie

\*\*ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

\*\*\*ang. *dopamine agonists* – agoniści dopaminy



### 3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W poniższych tabelach nie przedstawiono punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia do analizy (szczegółowe ich zestawienie znajduje się w rozdziale 3.4.2). W przypadku badań włączonych do głównej analizy dotyczy to również punktów końcowych, dla których nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań. Zestawienie nieuwzględnionych punktów końcowych znajduje się w charakterystykach badań pierwotnych (rozdział 7.6).

#### 3.7.2.1. Badania porównujące APO-CSI + OTD vs OTD

Analizie skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI + OTD vs OTD poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia w skali PDQ-8 (ang. *Parkinson's Disease Questionnaire 8* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia w chorobie Parkinsona) – oceniano w badaniu *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*);
- ⊗ czas trwania stanów *off* – oceniano w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*);
- ⊗ funkcje ruchowe w skali UPDRS-III – oceniano w badaniu *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*);
- ⊗ powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV – oceniano w badaniu *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*);
- ⊗ nasilenie dyskinez w skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych) – oceniano w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*);
- ⊗ nasilenie objawów pozaruchowych w skali NMSS (ang. *Non Motor Symptoms Scale* – skala oceny pozaruchowych objawów choroby) – oceniano w badaniu *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*);

- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE (ang. *Mini Mental State Examination* – test oceny mentalności) – oceniano w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Morgante 2004*);
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale* – skala oceny sprawności psychicznej) – oceniano w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*);
- ⊗ nasilenie depresji w skali BDI (ang. *Beck Depression Inventory* – skala oceny depresji Becka) – oceniano w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*);
- ⊗ dawkowanie leków przeciwparkinsonowych – oceniano w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*) oraz *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa – oceniano częstość występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych w badaniu *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*).

W przypadku części punktów końcowych autorzy publikacji podawali wartość początkową oraz końcową, bez szczegółowych informacji odnośnie zmiany np. odnośnie miar rozrzutu dla obydwu badanych grup. Takie dane nie są wystarczające by na ich podstawie ocenić, czy różnica między obserwowanymi zmianami w analizowanych grupach jest istotna statystycznie. W celu obliczenia SD dla zmiany punktu końcowego względem wartości początkowych w grupie, z powodu niewystarczających danych (np. miar rozrzutu lub p-wartości) w publikacjach *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*, a także punktu końcowego dotyczącego dawkowania leków przeciwparkinsonowych oraz zmiana wyniku w grupie DBS w badaniu *EUROPAR 2011*, wykorzystano metodę imputacji brakującej wartości, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook* [23], którą szczegółowo opisano w rozdziale 3.8.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 4) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 5).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w poniższej tabeli oznaczano go jako nieoceniany.

**Tabela 4.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy		<i>Di Rosa 2003</i>	<i>EUROPAR 2011</i>
Jakość życia	Zmiana w jakości życia w skali PDQ-8	Nie oceniano	Oceniano w czasie: średnia (SD): 12,5 (11,5) mies. (publikacja <i>Martinez-Martin 2011</i> )
Stany off	Zmiana w czasie trwania stanów off	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja <i>Di Rosa 2003</i> ) i 24 mies. (publikacja <i>Morgante 2004</i> )	Nie oceniano
Funkcje ruchowe	Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III	Nie oceniano	Oceniano w czasie: średnia (SD): 12,5 (11,5) mies. (publikacja <i>Martinez-Martin 2011</i> )
Powikłania ruchowe	Zmiana w występowaniu powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV		
Dyskinezy	Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja <i>Di Rosa 2003</i> ) i 24 mies. (publikacja <i>Morgante 2004</i> )	Nie oceniano
Objawy pozaruchowe	Zmiana w nasileniu objawów pozaruchowych w skali NMSS	Nie oceniano	Oceniano w czasie: średnia (SD): 12,5 (11,5) mies. (publikacja <i>Martinez-Martin 2011</i> )
Zaburzenia funkcji poznawczych	Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE	Oceniano w czasie 24 mies. (publikacja <i>Morgante 2004</i> )	Nie oceniano
Objawy neuropsychiatryczne	Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja <i>Di Rosa 2003</i> ) i 24 mies. (publikacja <i>Morgante 2004</i> )	
Depresja	Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI		
Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych		Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja <i>Di Rosa 2003</i> ) i 24 mies. (publikacja <i>Morgante 2004</i> )	Oceniano w czasie: średnia (SD): 12,5 (11,5) mies. (publikacja <i>Martinez-Martin 2011</i> )
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja <i>Di Rosa 2003</i> ) i 24 mies. (publikacja <i>Morgante 2004</i> )	Nie oceniano

**Tabela 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla APO-CSI + OTD vs OTD**

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność – APO-CSI + OTD vs OTD</b>					
Jakość życia	Zmiana w jakości życia w skali PDQ-8	EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)	Jakość życia oceniano za pomocą skali PDQ-8 na początku i na końcu badania (dla każdego chorego w stanie <i>on</i> )*. Skala PDQ-8 stanowi skróconą wersję skali PDQ-39, służącą ocenie jakości życia chorych na PD. Składa się z 8 pytań, na które chory może odpowiedzieć samodzielnie. Każdy punkt oceniany jest od 0 (nigdy) do 4 (zawsze). Sumaryczny wskaźnik wyraża się jako odsetek wyniku ogółem dla wszystkich ocenianych kategorii w odniesieniu do maksymalnego wyniku możliwego do uzyskania [30]. Zakres punktów: 0-100 (8 pytań x 0-4 punkty x 100 / 32).	Im większy spadek wyniku w skali PDQ-8, tym lepsza jakość życia.	Zmiana jakości życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym. MCID dla skali PDQ-8 wynosi od 5,8 do 7,4 pkt dla chorych w stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr: 1-3 [37], natomiast dla chorych ogółem minimalnie istotna zmiana wyniku wynosi 4,6-10 pkt [26, 44].
Stany <i>off</i>	Zmiana w czasie trwania stanów <i>off</i>	Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)	Stan <i>off</i> to okres, w którym objawy ruchowe PD, takie jak sztywność, drżenie, czy spowolnienie ruchowe zaczynają się pogarszać, czego przyczyną jest stopniowe skracanie działania leków przeciwparkinsonowych, które następuje wraz z postępem PD [64]	Im większe skrócenie czasu trwania stanów <i>off</i> , tym skuteczniejsza terapia.	Czas trwania stanów <i>off</i> jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD. Redukcja czasu trwania stanów <i>off</i> o 1 godz. może być uznana za klinicznie istotną [21, 47].
		Di Rosa 2003 (Morgante 2004)	Oceniano czas trwania stanów <i>off</i> [godz.] na początku (co najmniej tydzień przed rozpoczęciem badania) i na końcu badania*.		
Funkcje ruchowe	Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III	EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)	Funkcje ruchowe oceniano wg UPDRS-III na początku i na końcu badania (dla każdego chorego w stanie <i>on</i> )*. Skala UPDRS-III jest częścią skali UPDRS, obejmującą obiektywną ocenę motoryczną [12]. Zakres punktów: 0-56 (14 pytań x 0-4 punkty)	Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-III, tym skuteczniejsza terapia.	Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III jest istotnym klinicznie punktem końcowym. Istotne klinicznie zmiany wyniku w skali UPDRS-III to: ⊕ 2,5 pkt – minimalna klinicznie istotna różnica (MCID, ang. <i>minimal clinically important difference</i> );

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 5,2 pkt – umiarkowana klinicznie istotna różnica (CID, ang. <i>clinically important difference</i>);</li> <li>⊗ 10,8 pkt – duża CID [62]. Można uznać, że średnia wartość MCID wynosi od 2,5 do 5 pkt [60, 62]</li> </ul>
Powikłania ruchowe	Zmiana w występowaniu powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV	EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)	<p>Powikłania ruchowe oceniano wg skali UPDRS-IV na początku i na końcu badania (dla każdego chorego w stanie <i>on</i>)*.</p> <p>Skala UPDRS-IV jest częścią skali UPDRS, obejmująca komplikacje w leczeniu [12].</p> <p>Zakres punktów: 0-16 (4 pytania x 0-4 punkty) + 7 pytań z odpowiedzią „tak” lub „nie”</p>	Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-IV, tym skuteczniejsza terapia.	<p>Powikłania ruchowe, wpływają na funkcjonowanie i jakość życia chorego. W opinii analityków uważane są za klinicznie istotne punkty końcowe.</p> <p>Minimalna istotna zmiana wyniku w skali UPDRS-IV wynosi od 0,7 do 2,3 pkt [26, 44].</p>
Dyskinezy	Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS	<p>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</p> <p>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</p>	<p>Nasilenie dyskinez oceniano wg skali AIMS na początku i na końcu badania*.</p> <p>Dyskinezy są to mimowolne ruchy ciała, trudne do opanowania przez chorego, pojawiające się w zaawansowanej PD [63].</p> <p>Skala AIMS składa się z 12 elementów i obejmuje zagadnienia związane z zaburzeniami ruchu poszczególnych części ciała (dyskinezy ustno-twarzowe (oceniane za pomocą czterech oddzielnych domen), ruchy kończyn, (dwie oddzielne domen) i ruchy tułowia (jedna domena)), ogólne zaburzenia ruchu (3 domen) i stan uzębienia (2 domen).</p> <p>Każdy element jest oceniany w 5-punktowej skali, od 0 (brak zaburzeń) do 4 (ciężkie zaburzenia). Ocenie podlegają te dyskinezy, które miały największe nasilenie podczas obserwacji. Dyskinezy ujawniające się po prowokacji oceniane są o 1 punkt niżej niż spontaniczne nieprawidłowe ruchy mimowolne [19].</p> <p>Zakres punktów: 0-42 (10 pytań x 0-4 punkty + 2 pytania x 0-1 punkt).</p>	Im większy spadek wyniku w skali AIMS, tym skuteczniejsza terapia.	<p>Dyskinezy przyczyniają się do pogorszenia funkcjonowania i jakości życia chorych na PD. Można je uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Za najmniejszą zmianę w wyniku w skali AIMS, którą uznaje się za klinicznie istotną przyjmuje się 25% różnicę między wynikami dla grupy badanej i kontrolnej [32].</p>
Objawy	Zmiana	EUROPAR	Nasilenie objawów pozaruchowych oceniano za pomocą skali	Im większy	Objawy pozaruchowe wpływają na

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
pozaruchowe	w nasileniu objawów pozaruchowych w skali NMSS	2011 (Martinez-Martin 2011)	<p>NMSS na początku i na końcu badania (dla każdego chorego w stanie <i>on</i>)*.</p> <p>W ramach NMSS ocenia się następujące kategorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wynik ogółem (zakres punktów: 0-360: 30 pytań x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ układ krążenia (zakres punktów: 0-24: 2 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ sen (zakres punktów: 0-48: 4 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ nastrój/apatia (zakres punktów: 0-72: 6 pytań x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ spostrzeganie (zakres punktów: 0-36: 3 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ uwaga (zakres punktów: 0-36: 3 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ żołądek i jelita (zakres punktów: 0-24: 2 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ układ moczowy (zakres punktów: 0-36: 3 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ aktywność seksualna (zakres punktów: 0-36: 3 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość));</li> <li>⊗ inne/różne (ból, zanik zmysłu smaku i powonienia, zmiana masy ciała i nadmierna potliwość) (zakres punktów: 0-48: 4 pytania x 0-3 punkty (nasilenie) x 1-4 punkty (częstość)) [6].</li> </ul>	spadek wyniku w skali NMSS, tym skuteczniejsza terapia.	<p>funkcjonowanie i jakość życia chorego. W opinii analityków uważane są za klinicznie istotne punkty końcowe.</p> <p>Minimalna istotna zmiana wyniku w skali NMSS wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dla wyniku ogółem: od 14,1 do 36,0 pkt;</li> <li>⊗ układ krążenia: 0,9-2,4 pkt;</li> <li>⊗ sen: 3,9-7,9 pkt;</li> <li>⊗ nastrój/apatia: 3,8-7,6 pkt;</li> <li>⊗ spostrzeganie: 1,3-3,6 pkt;</li> <li>⊗ uwaga: 2,0-4,0 pkt;</li> <li>⊗ żołądek i jelita: 2,3-4,6 pkt;</li> <li>⊗ układ moczowy: 2,7-5,3 pkt;</li> <li>⊗ aktywność seksualna: 2,0-4,1 pkt;</li> <li>⊗ inne/różne: 2,0-4,8 pkt [26].</li> </ul>
Zaburzenia funkcji poznawczych	Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE	Di Rosa 2003 (Morgante 2004)	<p>Oceniano zaburzenia funkcji poznawczych wg skali MMSE na początku i na końcu badania*.</p> <p>Skala MMSE zawiera 11 pytań zgrupowanych w 2 sekcje: pierwsza dotyczy orientacji, pamięci i uwagi, druga ocenia zdolność do nazywania i wykonywania poleceń słownych i pisemnych, spontanicznego pisania zdań oraz kopiowania skomplikowanego rysunku pięciokątów [14].</p> <p>Zakres punktów: 0-30 (pierwsza część: 21 punktów, druga część: 9 punktów).</p>	Im większy wzrost wyniku w skali MMSE, tym skuteczniejsza terapia.	<p>Zmiana wyniku w skali MMSE pozwala ocenić poprawę/pogorszenie funkcji poznawczych chorych na PD. Można go uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników. Wyniki skali MMSE mogą zależeć od</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
						wieku i wykształcenia chorego. Za punkt odcięcia dla wyników końcowych u chorych <80. r.ż., którzy kształcili się min. 10 lat uznaje się wartość ≤25 pkt. Wyniki poniżej tej wartości świadczą o demencji [9].
Objawy neuropsychiatryczne	Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS	<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	Oceniano objawy neuropsychiatryczne w skali BPRS na początku i na końcu badania*.		Im większy spadek wyniku w skali BPRS, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena nasilenia objawów neuropsychiatrycznych wpływa na jakość życia chorych na PD. W opinii analityków, jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
		<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	Skala BPRS składa się z 16 kategorii obejmujących dziedziny związane ze sprawnością psychiczną, m.in. depresję, lęk, halucynacje, czy niezwykle zachowania. W każdej kategorii ocenia się nasilenie w 7-punktowej skali (od braku po ekstremalnie ciężkie występowanie) [46]. Zakres punktów: 16-112 (16 pytań x 1-7 punktów).			
Depresja	Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI	<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	Oceniano nasilenie depresji w skali BDI na początku i na końcu badania*.		Im większy spadek wyniku w skali BDI, tym skuteczniejsza terapia.	Depresja przyczynia się do pogorszenia jakości życia i pośrednio do pogorszenia funkcji motorycznych chorych na PD. W opinii analityków została uznana za punkt istotny klinicznie [29]. Jako najmniejszą rzeczywistą różnicę (najmniejsza zmiana, która wskazuje rzeczywistą (kliniczną) zmianę [13]) w skali BDI można uznać wynik 3,3 pkt [72].
		<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	Skala BDI składa się z 21 kategorii, gdzie każda z nich opisuje konkretny przejaw zachowań w depresji (m.in. nastrój, zachowanie społeczne, poirytowanie, brak satysfakcji), które chory ma samodzielnie ocenić wg 4/5-cio punktowej skali, z punktacją uporządkowaną od wartości określających brak nasilenia aż do maksymalnego nasilenia. Wartości numeryczne od 0-3 są przypisane każdej odpowiedzi i wskazują stopień nasilenia. W wielu kategoriach, mogą występować 2 alternatywne odpowiedzi, odpowiadające temu samemu poziomowi nasilenia, oznaczone jako a i b (np. 2a, 2b) [3]. Zakres punktów: 0-63 (21 pytań x 0-3 punkty).			
Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych		<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	Zgodnie z wytycznymi EMA, ocena zmniejszenia dawki L-DOPY może być oceniana w celu walidacji projektu badania, tzn. zapewnienia, że	Oceniano zmiany dawki L-DOPY wyrażone w mg/d. na początku i na końcu badania*.	Im większy spadek stosowanej dawki L-DOPY, tym skuteczniejsza	Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych jest punktem końcowym, który można uznać za klinicznie istotny, gdyż świadczy o skuteczności terapii.
		<i>Di Rosa</i>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	2003 (Morgante 2004)	efekty leczenia nie są spowodowane zmniejszeniem dawki L-DOPY [11].	terapia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
	EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)	Możliwość redukcji dawek leków przeciwparkinsonowych może także świadczyć o skuteczności terapii, gdyż wskazuje na poprawę kontroli objawów PD za pomocą zastosowanego leczenia APO-CSI / DBS. Ma to duże znaczenie dla chorych, którzy dzięki temu mogą przyjmować mniej leków [65].	Oceniano zmiany dawki leków przeciwparkinsonowych wyrażone jako ekwiwalent dawki L-DOPY (LDE ang. <i>levodopa equivalent dose</i> ) na początku i na końcu badania (dla każdego chorego w stanie <i>on</i> )*.	
<b>Bezpieczeństwo – APO-CSI + OTD vs OTD</b>				
Profil bezpieczeństwa	Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)	Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]
	Di Rosa 2003 (Morgante 2004)	<p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest</p>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo było analizowane na początku i na końcu badania.</p>		

\*w niniejszej analizie obliczono zmianę między wartością początkową a końcową, jeśli nie podano jej w badaniu

### 3.7.2.2. Badania porównujące APO-CSI + OTD vs DBS + OTD

Analizie skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI + OTD vs DBS + OTD poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ stany *off*:
  - ⊗ czas trwania stanów *off* – oceniano w badaniu *Alegret 2004* [godz./d.] oraz *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* [godz./d.] oraz *Antonini 2010* (w skali UPDRS-39));
  - ⊗ częstość występowania stanów *off* – dzienną liczbę stanów *off* oceniano w badaniu *Elia 2012*, natomiast całkowite zniesienie stanów *off* – wynik 0 w skali UPDRS-39 oceniano w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*);
- ⊗ stany *on*:
  - ⊗ czas trwania stanów *on* – oceniano w badaniu *Alegret 2004*;
  - ⊗ częstość występowania stanów *on* – oceniano w badaniu *Elia 2012*;
- ⊗ funkcje ruchowe:
  - ⊗ ocena w skali UPDRS-III – oceniano w badaniu *Alegret 2004* (procentowa zmiana [pkt]), *De Gaspari 2006* [pkt] (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*) oraz *Elia 2012*;
  - ⊗ ocena w teście *Hand Tapping* – oceniano w badaniu *Elia 2012*;
  - ⊗ czas do wystąpienia najlepszego wyniku w teście *Hand Tapping* – oceniano w badaniu *Elia 2012*;
- ⊗ dyskinezy:
  - ⊗ nasilenie dyskinez w skali AIMS – oceniano w badaniu *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006*) oraz *Elia 2012*;
  - ⊗ czas trwania dyskinez – oceniano w badaniu *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*);
  - ⊗ niesprawność związana z dyskinezami w skali UPDRS-33 – oceniano w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*);
  - ⊗ częstość występowania zmian wyniku w skalach oceny dyskinez – w skali AIMS oceniano w badaniu *Alegret 2004*, natomiast w skali UPDRS-32 i UPDRS-33 – oceniano w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*);

- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE – oceniano w badaniu *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006*) – wykonano metaanalizę oraz w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*);
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI (ang. *Neuro-Psychiatric Inventory* – Inwentarz Neuropsychiatryczny) – oceniano w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*);
- ⊗ nasilenie depresji – oceniano w skali BDI w badaniu *Alegret 2004* oraz w skali HDRS-17 (ang. *Hamilton Depression Rating Scale-17* – Skala Pomiarowa Depresji Hamiltona) w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*);
- ⊗ zaburzenia funkcji płata czołowego – oceniano w badaniu *Alegret 2004*;
- ⊗ zaburzenia pamięci – oceniano w teście RAVLT (ang. *Rey's Auditory-Verbal Learning test* – Test Ucznia się Słowno-Słuchowego Rey'a) w badaniu *Alegret 2004*, w teście CVLT (ang. *The California Verbal Learning Test* – Kalifornijski Test Ucznia się Werbalnego) w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari* oraz *Antonini 2010*) oraz w teście CORSI (ang. *Corsi block tapping span test* – test pojemności pamięci roboczej (wzrokowo-przestrzennej) wg Corsi'ego) w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*);
- ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej – oceniano w badaniu *Alegret 2004*;
- ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej – oceniano w badaniu *Alegret 2004*;
- ⊗ dawkowanie leków przeciwparkinsonowych – oceniano w badaniu *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*) oraz *Elia 2012*;
- ⊗ profil bezpieczeństwa – częstość występowania zgonów oceniano w badaniu *De Gaspari 2006* (publikacja *Antonini 2010*), częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniach *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*) oraz *Elia 2012*.

W badaniu *Elia 2012* analizowano wyłącznie wyniki końcowe, uzyskane w danym punkcie czasowym, przez co niemożliwa była ocena zmian w czasie (brak wartości początkowych).

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa zaznaczono te dane jako wynik końcowy.

W celu obliczenia SD dla zmiany punktu końcowego względem wartości początkowych w grupie, z powodu niewystarczających danych (np. miar rozrzutu lub p-wartości) w publikacjach *Alegret 2004* oraz *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*), wykorzystano metodę imputacji brakującej wartości, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook* [23], którą szczegółowo opisano w rozdziale 3.8.

---

W ocenie skuteczności siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Przyjętą wartość graniczną 10 należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ została ona przyjęta na podstawie opinii i doświadczenia analityków.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 7).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w poniższej tabeli oznaczano go jako nieoceniany.

---

**Tabela 6.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy		Alegret 2004	De Gaspari 2006	Elia 2012
Stany off	Zmiana w czasie trwania stanów off	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja De Gaspari 2006) i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	Nie oceniano
	Częstość występowania stanów off	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 mies.
	Częstość występowania całkowitego zniesienia stanów off		Oceniano w czasie 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	Nie oceniano
Stany on	Zmiana w czasie trwania stanów on	Oceniano w czasie 12 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 mies.
	Częstość występowania stanów on	Nie oceniano		
Funkcje ruchowe	Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja De Gaspari 2006) i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	Oceniano w czasie 12 mies.
	Zmiana w występowaniu funkcji ruchowych w skali Hand Tapping	Nie oceniano	Nie oceniano	
Dyskinezy	Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja De Gaspari 2006)	Nie oceniano
	Zmiana w czasie trwania dyskinez		Oceniano w czasie 12 mies. i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	
	Zmiana w niesprawności związanej z dyskinezami w skali UPDRS-32	Nie oceniano		
Zaburzenia funkcji poznawczych	Częstość występowania zmian wyniku w skalach oceny dyskinez	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	Nie oceniano
	Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE	Oceniano w czasie 6 i 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja)	

Punkt końcowy		Alegret 2004	De Gaspari 2006	Elia 2012
Objawy neuropsychiatryczne	Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI	Nie oceniano	De Gaspari 2006) i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	
Depresja	Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI lub HDRS-17			
Zmiana w zaburzeniach funkcji płata czołowego <sup>^</sup>	Wynik testu Stroopa <sup>^</sup> – interferencja lub testu TMT <sup>**</sup> B lub testu fluencji słownej		Nie oceniano	
Zaburzenia pamięci	Wynik w skali RAVLT, CVLT testu CORSI	Oceniano w czasie 6 i 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja De Gaspari 2006) i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	
Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej <sup>^</sup>	Wynik testu Stroopa – kolory, kolory/słowa oraz testu TMT A		Nie oceniano	
Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej	Wynik w skali JLO <sup>***</sup>			
Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych			Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja De Gaspari 2006) i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	Oceniano w czasie 12 mies.
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies. (publikacja De Gaspari 2006) i 60 mies. (publikacja Antonini 2010)	Oceniano w czasie 12 mies.

\*w badaniu *Elia 2012* nie oceniano zmiany, lecz analizowano wyniki końcowe

\*\*ang. *Trail Making Test* – test łączenia punktów

\*\*\*ang. *Benton's Judgment of Line Orientation test* – test oceniający szacowanie długości odcinków czy ich rozmieszczenia względem siebie w przestrzeni

<sup>^</sup>zarówno test Stroopa (słowa, kolory, kolory/słowa oraz interferencja), jak i test TMT (A, B, B-A) służą ocenie funkcji płata czołowego, w celu wyszczególnienia zaburzeń sprawności wzrokowo-ruchowej, zgodnie z prezentacją wyników w publikacji *Alegret 2004*, osobno analizowano wyniki testu Stroopa – kolory, kolory/słowa oraz TMT A

**Tabela 7.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla APO-CSI + OTD vs DBS + OTD**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
<b>Skuteczność – APO-CSI + OTD vs DBS + OTD</b>						
Stany off	Zmiana w czasie trwania stanów off	Alegret 2004	Oceniano zmianę czasu trwania stanów off [godz./d.] względem wartości początkowych.	Im większe skrócenie czasu trwania stanów off, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania stanów off jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD.  Redukcja czasu trwania stanów off o 1 godz. może być uznana za klinicznie istotną [21, 47].	
		De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)	Czas trwania stanów off [godz./d.] oceniany na początku i na końcu badania*.			
		De Gaspari 2006 (Antonini 2010)	Czas trwania stanów off wyrażony w % w skali UPDRS-39 (pytanie wchodzące w skład skali UPDRS, oceniające dzienne stany off) oceniany na początku i na końcu badania*.			
	Dzienna liczba stanów off	Elia 2012	Oceniano wynik końcowy. Oceny chorego dokonywano w ciągu 12 godz. w dniu obserwacji.			Im większa redukcja dziennych stanów off (spadek wyniku UPDRS-39), tym skuteczniejsze leczenie.
	Całkowite zniesienie stanów off	De Gaspari 2006 (Antonini 2010)	Oceniano jako wynik 0 w skali UPDRS-39 na początku i na końcu badania*.			
Stany on	Zmiana w czasie trwania stanów on	Alegret 2004	Stan on to okres skutecznego działania leków przeciwparkin-	Oceniano procentową zmianę czasu trwania stanów on [godz./d.] względem wartości początkowych.	Im mniejsza redukcja dziennych stanów on, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania stanów on jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD.  Wzrost czasu trwania stanów on

Punkt końcowy		Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Częstość występowania stanów <i>on</i>		sonowych, w którym chory nie doświadcza objawów choroby, występujący w późniejszej fazie PD, na zmianę ze stanami <i>off</i> [64].			o 1 godzinę może być uznana za klinicznie istotną [47].
		<i>Elia 2012</i>		Oceniano wynik końcowy w odniesieniu do dziennej liczby stanów <i>on</i> bez dyskinez lub z nieuciążliwymi dyskinezami, albo z uciążliwymi dyskinezami. Oceny chorego dokonywano w ciągu 12 godz. w dniu obserwacji.	Częstsze występowanie stanów <i>on</i> świadczy o skuteczniejszym leczeniu.	Niska częstość występowania stanów <i>on</i> negatywnie wpływa na funkcjonowanie chorego, a przez to na jego jakość życia. W opinii analityków jest to klinicznie istotny punkt końcowy. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
Funkcje ruchowe	Zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III	<i>Alegret 2004</i>	Definicję skali UPDRS-III przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabeli 5.	Oceniano procentową zmianę w ocenie funkcji ruchowych – najgorszy wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> ) względem wartości początkowych. Oceny dokonywano co 1 godz.	Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-III, tym skuteczniejsza terapia.	Zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Istotne klinicznie zmiany wyniku w skali UPDRS-III to: ⊗ 2,5 pkt – MCID; ⊗ 5,2 pkt – umiarkowana CID; ⊗ 10,8 pkt – duża CID [62]. Można uznać, że średnia wartość MCID wynosi od 2,5 do 5 pkt [60, 62]
		<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>		Oceniano wynik rano, przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> ) i 90 min. po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> ) na początku (5 dni przed rozpoczęciem badania) i na końcu badania*.		
		<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>		Oceniano wynik 90 min. po przyjęciu leków u chorych aktywnie stymulowanych DBS (ang. <i>on score</i> ) na początku (2 tyg. przed DBS lub rozpoczęciem stosowania APO) i na końcu badania*.		
		<i>Elia 2012</i>		Oceniano wynik końcowy przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (ang. <i>off score</i> ), po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> ), a także najlepszy wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> ) oraz wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> ) i po dawce L-DOPY.		



Punkt końcowy		Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Ocena funkcji ruchowych w teście <i>Hand Tapping</i>	<i>Elia 2012</i>	<p>Oceniano wynik końcowy (liczbę uderzeń lub czas w min.) po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i>) oraz po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i>) i po dawce L-DOPY.</p> <p>Ocenę przeprowadzano co 30 min. w ciągu 12 godz. w dniu obserwacji.</p> <p>Test <i>Hand Tapping</i> służył do oceny sprawności manualnej i polegał na uderzeniu ręką dwóch guzików znajdujących się na plastikowej powierzchni. Liczono liczbę dotknięć guzika. Chorych poproszono o naprzemienne uderzanie w guziki tak szybko jak byli w stanie przez 15 s za pomocą prawej ręki i następnie, przez 15 s, za pomocą lewej ręki. Obliczono średnią liczbę uderzeń.</p> <p>Czas do osiągnięcia najlepszego wyniku <i>on score</i> oceniano jako czas jaki upłynął od rozpoczęcia terapii ciągłej do osiągnięcia najlepszego wyniku dotyczącego funkcji ruchowych (odzwierciedlenie w teście <i>Hand Tapping</i>).</p>	Ocenę przeprowadzano co 90 min. Oceny chorego dokonywano w ciągu 12 godz. w dniu obserwacji.	Im większy wzrost wyniku w skali <i>Hand Tapping</i> , tym skuteczniejsza terapia.	<p>Zmianę w ocenie sprawności manualnej można uznać za klinicznie istotny punkt końcowy. Wpływa na funkcjonowanie, a przez to na jakość życia chorych na PD.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.</p>
	Czas do wystąpienia najlepszego wyniku w teście <i>Hand Tapping</i>			Oceniano zmianę względem wartości początkowych. Oceny dokonywano co 1 godz.		
Nasilenie dyskinez	Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS	<i>Alegret 2004</i>	Definicję dyskinez i skali AIMS przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabeli 5.	Oceniano zmianę względem wartości początkowych. Oceny dokonywano co 1 godz.	Im większy spadek wyniku w skali AIMS, tym skuteczniejsza terapia.	<p>Dyskinezy przyczyniają się do pogorszenia funkcjonowania i jakości życia chorych na PD. Można je uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników dla analizowanych skal.</p>
		<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>		Oceniano wynik na początku i na końcu badania*.		
		<i>Elia 2012</i>		Oceniano wynik końcowy dla nasilenia dyskinez bez lub po porannej dawce L-DOPY.		
				Dzienną zmienność funkcji motorycznych oceniano za pomocą zgłoszonych przez chorych stanów <i>off</i> . Łagodne dyskinezy w skali AIMS mieściły się w zakresie		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
Zmiana w czasie trwania dyskinez	Zmiana w czasie trwania dyskinez	<i>Alegret 2004</i>	0-10 punktów, umiarkowane dyskinezy – 11-25 punktów, a ciężkie dyskinezy >25 punktów. Ocenę przeprowadzano co 90 min. Oceny chorego dokonywano w ciągu 12 godz. w dniu obserwacji.			
		<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	Oceniano zmianę w dziennym czasie trwania dyskinez względem wartości początkowych.	Im krótszy czas trwania dyskinez (spadek wyniku UPDRS-32), tym skuteczniejsza terapia.		
	Zmiana w niesprawności związanej z dyskinezami w skali UPDRS-33	<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	Oceniano czas trwania dyskinez wg skali UPDRS-32 (pytanie wchodzące w skład skali UPDRS oceniające czas trwania dyskinez) na początku i na końcu badania*.	Im większy spadek wyniku UPDRS-33, tym skuteczniejsza terapia.		
Częstość występowania zmian wyniku w skalach oceny dyskinez	Częstość występowania zmian wyniku w skalach oceny dyskinez	<i>Alegret 2004</i>	Oceniano niesprawność związaną z dyskinezami w skali UPDRS-33 (pytanie wchodzące w skład skali UPDRS oceniające niesprawność związaną z dyskinezami) na początku i na końcu badania*.	Im rzadziej występujące dyskinezy, tym skuteczniejsza terapia.		
		<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	Oceniano częstość występowania zmian (poprawa / brak zmian / pogorszenie) w ocenie dyskinez w skali AIMS względem wartości początkowych.	Im rzadziej występujące dyskinezy, tym skuteczniejsza terapia.		
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE	Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE	<i>Alegret 2004</i>	Oceniano częstość występowania całkowitego ustąpienia dyskinez (wynik 0) w skalach UPDRS-32 i UPDRS-33 na początku i na końcu badania*.	Im rzadziej występujące dyskinezy, tym skuteczniejsza terapia.	Zmiana wyniku w skali MMSE pozwala ocenić poprawę / pogorszenie funkcji poznawczych chorych na PD. Można go uznać za klinicznie istotny punkt końcowy. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej	
		<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	Definicję skali MMSE przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabeli 5.	Oceniano wynik w skali MMSE na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia, chorych oceniano w stanie <i>on</i> ) i na końcu badania*. W badaniu <i>De Gaspari 2006</i> chorzy podlegali ocenie w godzinach porannych.		Im większy wzrost wyniku w skali MMSE, tym skuteczniejsza terapia.
		<i>De Gaspari</i>				

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		2006 (Antonini 2010)			klinicznie zmiany wyników. Wyniki skali MMSE mogą zależeć od wieku i wykształcenia chorego. Za punkt odcięcia dla wyników końcowych u chorych <80. r.ż., którzy kształcili się min. 10 lat uznaje się wartość ≤25 pkt. Wyniki poniżej tej wartości świadczą o demencji [9].
Objawy neuropsychiatryczne	Zmiana objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI	De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)	Oceniano objawy neuropsychiatryczne chorych za pomocą skali NPI na początku i na końcu badania*. Badanymi wymiarami/objawami w skali NPI są urojenia, omamy, pobudzenie, depresja, lęk, euforia, apatia, odhamowanie (utrata zdolności dostosowania zachowań do norm społecznych), drażliwość oraz zaburzenia motoryczne. Dla każdego z wymiarów ocenia się częstość występowania i jego nasilenie, a ostateczny wynik jest rezultatem mnożenia wyniku dla każdego z nich, który wynosi od 0 do 12 dla każdego wymiaru [43].  Chorzy podlegali ocenie w godzinach porannych.	Im większy spadek wyniku w skali NPI, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena nasilenia objawów neuropsychiatrycznych jest istotna klinicznie w opinii analityków. Wpływa na jakość życia chorych na PD.  Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników, jednak wynik ≥4 pkt dla danej domeny w skali NPI można uznać za klinicznie istotny [36]. Z kolei, na podstawie badań przeprowadzonych wśród chorych na chorobę Alzheimerera, ustalono, że MCID wynosi 8 pkt dla skali NPI [25, 40].
		De Gaspari 2006 (Antonini 2010)			
Depresja	Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI	Alegret 2004	Oceniano wynik w skali BDI na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia, chorych oceniano w stanie <i>on</i> ) i na końcu badania*.  Definicję skali BDI przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Im większy spadek wyniku w skali BDI, tym skuteczniejsza terapia.	Depresja przyczynia się do pogorszenia jakości życia i pośrednio do pogorszenia funkcji motorycznych chorych na PD [29]. W opinii analityków jest to klinicznie istotny punkt końcowy.
	Zmiana w nasileniu depresji w skali HDRS-17	De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)  De Gaspari	Oceniano w skali HDRS-17 na początku i na końcu badania*. Skala ta składa się z 21 domen oceniających obniżony nastrój, pobudzenie psychoruchowe, zahamowanie (spowolnienie myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej), poczucie winy,	Im większy spadek wyniku w skali HDRS-17, tym skuteczniejsza	Jako najmniejszą rzeczywistą różnicę (najmniejsza zmiana, która wskazuje rzeczywistą (kliniczną) zmianę [13]) w skali BDI można uznać wynik 3,3 pkt [72].

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		2006 (Antonini 2010)	zaburzenia snu, apetytu, objawy lękowe, myśli samobójcze oraz krytycyzm [20]. Chorzy podlegali ocenie w godzinach porannych.	terapia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników w skali HDRS-17, jednak wynik $\geq 14$ pkt można uznać za klinicznie istotny punkt odcięcia dla stwierdzenia depresji [35].
Zaburzenia funkcji płata czołowego	Test Stroopa – interferencja	Alegret 2004	Oceniano wynik testu interferencji Stroopa, testu łączenia punktów (TMT B, ang. <i>Trail Making Test</i> ) oraz fluencji słownej na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia, chorych oceniano w stanie <i>on</i> ) i na końcu badania*. Test interferencji Stroopa składa się z dwóch podtestów: kolorów oraz kolorów/słów. W pierwszym z nich, chorzy byli proszeni o nazwanie kolorów, które były im prezentowane, w drugim teście chorym prezentowano nazwy kolorów, lecz napisane inną barwą, zadaniem chorych było nazwanie barwy czcionki. W obu podtestach chorzy mieli udzielić jak najwięcej poprawnych odpowiedzi w czasie 45 s. W teście interferencji wynik stanowi różnica pomiędzy wynikiem testu kolorów/słowa i testu kolorów [67].	Im większy spadek wyniku w teście Stroopa i TMT B oraz im większy wzrost wyniku w teście fluencji słownej, tym skuteczniejsza terapia.	Parametry pozwalające ocenić zaburzenia funkcji płata czołowego można uznać za istotne klinicznie, gdyż odzwierciedlają zaburzenia związane z funkcjami poznawczymi, istotnymi dla prawidłowego funkcjonowania chorych. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników w wymienionych testach.
	Test TMT B		W teście TMT B, chorzy byli proszeni o łączenie kolejnych cyfr z kolejnymi literami alfabetu w porządku rozpoczynającym się od 1-A aż do 13. Mierzono czas potrzebny do połączenia elementów.		
	Test fluencji słownej		W fonetycznym teście fluencji słownej, zadaniem chorych było podanie jak największej liczby słów, rozpoczynających się od liter F, A i S (1 min. dla każdej litery).		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zaburzenia pamięci	Test RAVLT	<i>Alegret 2004</i>	Oceniano pamięć deklaratywną w teście RAVLT na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia, chorych oceniano w stanie <i>on</i> ) i na końcu badania*.  Rejestrowano liczbę słów nauczonych przez chorego z 15 słów odczytywanych podczas pięciu kolejnych prezentacji oraz liczbę słów, które chory zapamiętał po 20-min. przerwie, w międzyczasie prezentując inne testy w celu interferencji. Aby zachować minimalny efekt uczenia się (ang. <i>practice effects</i> ) w zadaniach pamięciowych, równolegle zastosowano listę 15 nowych słów podczas każdorazowej oceny.	Im większy wzrost wyniku w teście RAVLT, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena zaburzeń pamięci jest istotnym klinicznie punktem końcowym, gdyż koreluje z jakością życia chorych na PD.  Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników w wymienionych testach.
	Test CVLT	<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	Pamięć słowną oceniano w teście CVLT na początku i na końcu badania*. W teście CVLT bodźcem do zapamiętania jest lista słów (lista zakupów) należących do 4 kategorii znaczeniowych. Umiejętność pogrupowania słów pod względem znaczenia powinna ułatwić zapamiętanie oraz późniejsze wydobywanie tych słów z magazynu pamięci. Odroczone odtwarzanie odbywa się po 20-min. przerwie, po czym następuje próba rozpoznawania zapamiętanego materiału [18].	Im większy wzrost wyniku w teście CVLT i CORSI, tym skuteczniejsza terapia.	
		<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>			
Test CORSI	<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	Pamięć krótkotrwałą, wzrokowo-przestrzenną oceniano w teście CORSI na początku i na końcu badania*. Test CORSI służy do pomiaru krótkotrwałej pamięci wzrokowo-przestrzennej. W badaniu tym na ekranie prezentowanych			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	jest 9 sześciątów (kostek), a specjalny wskaźnik w kształcie dłoni wskazuje niektóre z nich. Zadaniem osoby badanej jest, po usłyszeniu sygnału dźwiękowego, odtworzenie za pomocą pióra świetlnego, dokładnej kolejności wskazanej przez wskaźnik. Liczba wskazanych kostek rośnie w kolejnych seriach zadań. Zadanie przerywane jest w momencie, kiedy respondent nie odtworzy prawidłowej kolejności w ciągu trzech kolejnych zadań danej serii. Jako wskaźniki wyniku testu analizuje się rozpiętość pamięci, tzn. maksymalną liczbę kostek, które badany jest w stanie poprawnie odtworzyć co najmniej jeden raz oraz czas wykonywania testu [56].		
Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej	Test Stroopa – kolory, kolory/słowa**	<i>Alegret 2004</i>	Oceniano wynik testu Stroopa (opisany powyżej, przy zaburzeniach funkcji płata czołowego) oraz testu TMT A na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia, chorych oceniano w stanie <i>on</i> ) i na końcu badania*.	Im większy spadek wyniku w teście Stroopa oraz TMT A, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena zaburzeń sprawności wzrokowo-ruchowej jest istotnym klinicznie punktem końcowym, gdyż koreluje z jakością życia chorych na PD.  Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
	Test TMT A		W teście TMT A, chorzy byli proszeni o łączenie w kolejności numerycznej linią ciągłą punktów oznaczonych cyframi 1-25. Mierzono czas potrzebny do połączenia elementów.		
Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej w teście JLO		<i>Alegret 2004</i>	Funkcje wzrokowo-przestrzenne oceniano w teście JLO na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia, chorych oceniano w stanie <i>on</i> ) i na końcu badania*.  Chorzy zostali poinstruowani, aby oszacować nachylenie każdej pary linii pokazanych na danej stronie, biorąc jako punkt odniesienia przykłady 11 linii przedstawionych na innej stronie, ponumerowanych od 1 do 11, oddzielonych od siebie pod kątem 18 stopni. Test składał się ogółem z 30 elementów.	Im większy wzrost wyniku w teście JLO, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena zaburzeń sprawności wzrokowo-przestrzennej jest istotnym klinicznie punktem końcowym, gdyż koreluje z jakością życia chorych na PD.  Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych		<i>Alegret 2004</i>	Definicję zmiany dawkowania leków przeciwparkinsonowych	Im większy spadek stosowanych dawek leków przeciwparkinsonowych	Zmiana dawki leków przeciwparkinsonowych jest punktem końcowym, który można uznać za klinicznie istotny, gdyż świadczy o skuteczności terapii.
		<i>De Gaspari 2006</i>	Oceniano zmianę w dawkowaniu leków przeciwparkinsonowych (LDE [mg/d.]) względem wartości początkowych.  Oceniano dawkowanie leków przeciwparkinsonowych (LDE [mg/d.]) na		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	( <i>De Gaspari 2006</i> )	przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	początku i na końcu badania*.	nowych, tym skuteczniejsza terapia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
	( <i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i> )				
	( <i>Elia 2012</i> )		Oceniano wynik końcowy. Oceny chorego dokonywano w ciągu 12 godz. w dniu obserwacji.		
<b>Bezpieczeństwo – APO-CSI + OTD vs DBS + OTD</b>					
Profil bezpieczeństwa	( <i>Alegret 2004</i> )	Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. <b>Związek z badanym lekiem:</b> Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ) wersja 4,0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest		Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]
	( <i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i> )				
	( <i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i> )				
	( <i>Elia 2012</i> )				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul> <p>Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie publikacje) oraz zgonów (<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>).</p>		

\*w niniejszej analizie obliczono zmianę między wartością początkową a końcową, jeśli nie podano jej w badaniu

\*\*w publikacji podano nazwę testu *Stroop Naming*, autorzy nie zaznaczyli czy chodziło o test kolorów, czy kolorów/słów



### 3.7.2.3. Badania z uzupełniającej oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI

#### Populacja ogólna

W ramach analizy oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia – ocena w skali PDQ-39 na podstawie badania *Drapier 2016* oraz w skali PDQ-8 na podstawie badania *Martinez-Martin 2015*;
- ⊗ czas trwania stanów *off* – określone jako procent okresu czuwania – badania *Pietz 1998* oraz *Drapier 2012*; określone w godz./d. – badania *Frankel 1990*, *Hughes 1993*, *Pinter 1998* oraz *Garcia-Ruiz 2008*;
- ⊗ czas trwania stanów *on* – określone jako procent okresu czuwania – badania *Manson 2002* oraz *Drapier 2012*;
- ⊗ ocena sprawności ruchowej w UPDRS-III – badania *Garcia-Ruiz 2008*, *Drapier 2012*, *Martinez-Martin 2015* oraz *Drapier 2016*;
- ⊗ ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV – badania *Drapier 2012*, *Martinez-Martin 2015* oraz *Drapier 2016*;
- ⊗ nasilenie dyskinez – ocenione wg skali *Obeso* – badanie *Pietz 1998*; ocenione wg skali UPDRS – badania *Garcia-Ruiz 2008* oraz *Drapier 2012*; ocena ogółem – badanie *Manson 2002* ;
- ⊗ dawka leków przeciwparkinsonowych (także L-DOPY) – badania *Frankel 1990*, *Hughes 1993*, *Pietz 1998*, *Pinter 1998*, *Stocchi 2001*, *Tyne 2004*, *Manson 2002*, *Garcia-Ruiz 2008*, *Drapier 2012*, *Barbosa 2016*, *Borgemeester 2016*, *Drapier 2016* oraz *Kimber 2017*;
- ⊗ profil bezpieczeństwa: częstość występowania zgonów (badania *Hughes 1993*, *Manson 2002*, *Tyne 2004*, *Borgemeester 2016*, *Kimber 2017*), działań niepożądanych (badania *Pinter 1998*, *Drapier 2012*, *Borgemeester 2016* oraz *Barbosa 2016*), zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem (badanie *Garcia-Ruiz 2008*) ciężkich zdarzeń niepożądanych (badania *Martinez-Martin 2015* oraz *Drapier 2016*) oraz zdarzeń niepożądanych (wszystkie badania poza *Kimber 2017* (działania/zdarzenia niepożądane przedstawiono tylko jako powód wykluczenia chorych z badania, nie jako ogólnie odnotowane w badaniu)).

---

W ocenie nasilenia dyskinez, dawki leków przeciwparkinsonowych i jakości życia nie uwzględniano danych dychotomicznych, ponieważ w opinii analityków, dane ciągłe stanowią wierniejsze odzwierciedlenie oddziaływania leku na nasilenie dyskinez.

W niniejszej analizie wszystkie punkty końcowe oceniano dla maksymalnych okresów obserwacji.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 8) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 9).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w poniższej tabeli oznaczano go jako nieoceniały.

---

**Tabela 8.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy<sup>^^^</sup>**

Punkt końcowy	Frankel 1990	Hughes 1993	Pietz 1998	Pinter 1998	Manson 2002	Stocchi 2002	Tyne 2004	Garcia-Ruiz 2008	Drapier 2012	Martinez-Martin 2015	Barbosa 2016	Borgemeester 2016	Drapier 2016	Kimber 2017
Jakość życia	NIE**	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	6 mies.	NIE	NIE	6 mies.	NIE
Zmiana w czasie trwania stanów off	22 (5; 32)*** mies.	36,5 (12; 61)^ mies.	44,0 (3; 67)*** mies.	gr. I: 24,9 (3,0; 58,6)^ / gr. II: 15,3 (2,7; 51,5)^ mies.	NIE	NIE	NIE	19,93 (16,3)* mies.	12 mies.	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Zmiana w czasie trwania stanów on	NIE	NIE	NIE	NIE	33,8 (24,8)* mies.	NIE	NIE	NIE	12 mies.	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Sprawność ruchowa w skali UPDRS-III	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	19,93 (16,3)* mies.	12 mies.	6 mies.	NIE	NIE	6 mies.	NIE
Nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	12 mies.	6 mies.	NIE	NIE	6 mies.	NIE
Zmiana w nasileniu dyskinez	NIE	NIE	44,0 (3; 67)*** mies.	NIE	33,8 (24,8)* mies.	NIE	NIE	19,93 (16,3)* mies.	12 mies.	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Punkt końcowy	Frankel 1990	Hughes 1993	Pietz 1998	Pinter 1998	Manson 2002	Stocchi 2002	Tyne 2004	Garcia-Ruiz 2008	Drapier 2012	Martinez-Martin 2015	Barbosa 2016	Borgemeester 2016	Drapier 2016	Kimber 2017
Zmiana dawki leków przeciwparkinsonowych	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	25,1 mies.	19,93 (16,3)* mies.	12 mies.	NIE	43* mies.	32,3 (31,9)* mies.^	6 mies.	21,65 (0,5; 60) mies.^
Zmiana dawki L-DOPY	22 (5; 32)*** mies.	36,5 (12; 61)^ mies.	44,0 (3; 67)*** mies.	gr. I: 24,9 (3,0; 58,6)^ / gr. II: 15,3 (2,7; 51,5)^ mies.	33,8 (24,8)* mies.	60 mies.	25,1 mies.	19,93 (16,3)* mies.	NIE	NIE	NIE	32,3 (31,9)* mies.^	NIE	NIE
Profil bezpieczeństwa	22 (5; 32)*** mies.	36,5 (12; 61)^ mies.	44,0 (3; 67)*** mies.	gr. I: 24,9 (3,0; 58,6)^ / gr. II: 15,3 (2,7; 51,5)^ mies.	33,8 (24,8)* mies.	60 mies.	25,1 mies.	19,93 (16,3)* mies.	12 mies.	6 mies.	43* mies.	32,3 (31,9)* mies.^	6 mies.	21,65 (0,5; 60) mies.^

\*średnia (SD)

\*\*nie oceniano

\*\*\*mediana (zakres)

^średnia (zakres)

^^ponadto, w zależności od podgrup oceniano w czasie, średnia (SD) [mies.]: 33 (32) – chorzy z fluktuacjami ruchowymi; 34 (41) – chorzy nietolerujący doustnych leków dopaminergicznych; 18 (20) – chorzy z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym; ≤48 – chorzy, którzy zaprzestali terapii APO-CSI ≤4 lat z powodu spadku efektu; >48 – chorzy leczeni APO-CSI >4 lata

^^^w komórkach tabeli podano czas, w jakim oceniano dane punkty końcowe

**Tabela 9.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla uzupełniającej oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI**

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>					
Jakość życia	Ocena w skali PDQ-39	<i>Drapier 2016</i>	<p>Jakość życia oceniano za pomocą skali PDQ-39 na początku i na końcu badania. Skala ta obejmuje 8 domen związanych z aspektami życia chorego, na które choroba Parkinsona może wpływać negatywnie. Każda z tych domen oceniana jest od 0 do 100, gdzie niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>Dla każdej domeny PDQ-39 zsumowano punkty, a następnie przeliczono je na odsetek maksymalnego możliwego do uzyskania wyniku. Sumaryczny wskaźnik stanowił średnią arytmetyczną wyników z ośmiu domen.</p>	Im większy spadek wyniku w skali PDQ-39 lub PDQ-8, tym lepsza jakość życia.	<p>Ocena jakości życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym. MCID odpowiadający nieznacznemu pogorszeniu dla skali PDQ-39 wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dla kategorii ogółem: 1,6 pkt;</li> <li>⊗ mobilność: 3,2 pkt;</li> <li>⊗ codzienna aktywność: 4,4 pkt;</li> <li>⊗ stan emocjonalny: 4,2 pkt;</li> <li>⊗ piętno choroby: 5,6 pkt;</li> <li>⊗ wsparcie społeczne: 11,4 pkt;</li> <li>⊗ funkcjonowanie poznawcze: 1,8 pkt;</li> <li>⊗ komunikacja: 4,2 pkt;</li> <li>⊗ ból (dyskomfort somatyczny): 2,1 pkt [41, 50].</li> </ul> <p>MCID dla skali PDQ-8 wynosi od 5,8 do 7,4 pkt dla chorych w stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr: 1-3</p>
	Ocena w skali PDQ-8	<i>Martinez-Martin 2015</i>	<p>Jakość życia oceniano za pomocą skali PDQ-8 na początku i na końcu badania (dla każdego chorego w stanie <i>on</i>).</p> <p>Definicję skali PDQ-8 przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabeli 5.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
						[50], natomiast dla chorych ogółem minimalnie istotna zmiana wyniku wynosi 4,6-10 pkt [26, 44].
Stany off	Zmiana w czasie trwania stanów off	Frankel 1990	Definicję stanów off przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5	Dokonywano oceny klinicznej oraz chory dokonywał samodzielnej oceny przez wypełnienie dziennika. Ocenę przeprowadzano na początku i na końcu badania.	Im większe skrócenie czasu trwania stanów off, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania stanów off jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD.  Redukcja czasu trwania stanów off o 1 godz. może być uznana za klinicznie istotną [21, 47].
		Hughes 1993		Oceny dokonywano na początku i na końcu badania, a także co 2-3 oraz 12 mies. Dane pozyskiwano z zapisów szpitalnych, dzienników chorych oraz bezpośrednich rozmów z chorymi i ich opiekunami.		
		Pinter 1998		Oceny dokonywano na początku i na końcu badania. Zbierano dane kliniczne i pozyskane od chorego, który samodzielnie oceniał nasilenie choroby.		
		Pietz 1998		Oceny dokonywała pielęgniarka co 30 min. w czasie pory czuwania chorego przez co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem badania, w czasie ustalania dawki i edukacji chorego na temat dawkowania leku oraz przez 4-8 godz. podczas każdej wizyty chorego. Ponadto, chorzy dokonywali samooceny za pomocą dzienników co najmniej tydzień przed każdą wizytą w ośrodku.		
		Garcia-Ruiz 2008		Dokonywano oceny klinicznej oraz chory dokonywał samodzielnej oceny przez wypełnienie dziennika tydzień przed rozpoczęciem badania.  Ocenę przeprowadzano na początku i końcu badania (wcześnie rano, przed przyjęciem leków doustnych, lecz po rozpoczęciu terapii APO-CSI).		
		Drapier 2012		Oceny dokonywał chory, samodzielnie wypełniając dziennik (dostępny przez 24 godz. na dobę), który otrzymał na okres 5 dni po rozpoczęciu badania oraz ponownie, po 12 mies. od rozpoczęcia leczenia. Chorzy zostali przeszkoleni pod kątem wypełniania dziennika. Wynik dotyczący czasu trwania stanów off wyrażano jako %		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				okresu czuwania (określony na podstawie danych zawartych w dzienniku). Oceny dokonywano na początku i na końcu badania.		
Stany <i>on</i>	Zmiana w czasie trwania stanów <i>on</i>	<i>Manson 2002</i>	Definicję stanów <i>on</i> przedstawiono w rozdziale 3.7.2.2, w Tabeli 7.	Ocenę przeprowadzano na początku (przed rozpoczęciem terapii APO-CSI oraz po ustaleniu dawki APO-CSI) i na końcu badania oraz po zaprzestaniu terapii. Dane zbierano z baz medycznych, zapisów szpitalnych oraz bezpośrednio od chorych/opiekunów.	Im mniejsza redukcja dziennych stanów <i>on</i> , tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania stanów <i>on</i> jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD. Wzrost czasu trwania stanów <i>on</i> o 1 godz. może być uznana za klinicznie istotną [47].
		<i>Drapier 2012</i>		Oceny dokonywał chory (powyżej, w punkcie końcowym dotyczącym stanów <i>off</i> opisano szczegółowy sposób oceny). Wynik dotyczący czasu trwania stanów <i>on</i> wyrażano jako % okresu czuwania (określony na podstawie danych zawartych w dzienniku). Oceny dokonywano na początku i na końcu badania.		
Funkcje ruchowe	Zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III	<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	Definicję skali UPDRS-III przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabeli 5.	Ocenę przeprowadzano na początku i końcu badania (wcześnie rano, przed przyjęciem leków doustnych, lecz po rozpoczęciu terapii APO-CSI).	Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-III, tym skuteczniejsza terapia.	Zmiany w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy. Istotne klinicznie zmiany wyniku w skali UPDRS-III to: ⊗ 2,5 pkt – MCID; ⊗ 5,2 pkt – CID; ⊗ 10,8 pkt – duża CID [62]. Można uznać, że średnia wartość MCID wynosi od 2,5 do 5 pkt [60, 62].
		<i>Drapier 2012</i>		Część skali UPDRS służąca do oceny sprawności motorycznej. Zakres punktów: 0-108. Oceny dokonywano na początku i na końcu badania.		
		<i>Martinez-Martin 2015</i>		Oceny dokonywano u chorych w stanie <i>on</i> na początku i na końcu badania.		
		<i>Drapier 2016</i>		Oceny dokonywano na początku i na końcu badania.		
Powikła-	Zmiana	<i>Drapier 2012</i>	Definicję skali	Część skali UPDRS służąca do oceny komplikacji	Im większy spadek	Powikłania ruchowe,

Punkt końcowy		Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
nia ruchowe	w nasileniu powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV		UPDRS-IV przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	w przebiegu terapii, które wystąpiły w uprzednim tygodniu. Zakres punktów: 0-24. Oceny dokonywano na początku i na końcu badania.	wyniku w skali UPDRS-IV, tym skuteczniejsza terapia.	wpływają na funkcjonowanie i jakość życia chorego. W opinii analityków uważane są za klinicznie istotne punkty końcowe.  Minimalna istotna zmiana wyniku w skali UPDRS-IV wynosi od 0,7 do 2,3 pkt [26, 44].
		<i>Martinez-Martin 2015</i>		Oceny dokonywano u chorych w stanie <i>on</i> na początku i na końcu badania.		
		<i>Drapier 2016</i>		Oceny dokonywał lekarz u na początku i na końcu badania.		
Nasilenie dyskinez	Zmiana w nasileniu dyskinez	<i>Pietz 1998</i>	Definicję dyskinez przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Oceniano za pomocą skali Obeso przed rozpoczęciem badania oraz podczas każdej wizyty oceniającej stan chorego.  Skala Obeso służąca do oceny nasilenia dyskinez, uwzględniająca ocenę chorego oraz obiektywną ocenę lekarza, obejmuje 5-cio punktową skalę, gdzie 0 oznacza brak nasilenia dyskinez, a 5 oznacza gwałtowne, silne dyskinezy [34].  Zakres punktów: 0-5 punktów	Im krótszy czas trwania dyskinez (spadek wyniku w skali Obeso lub UPDRS), tym skuteczniejsza terapia.	Dyskinezy przyczyniają się do pogorszenia funkcjonowania i jakości życia chorych na PD. Należy je uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.  Minimalnie istotna zmiana wyniku w skali UPDRS-IV dla pytań 32-35 wynosi od 0,6 do 1,6 pkt [26].  Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników w pozostałych skalach.
		<i>Manson 2002</i>		Ocenę przeprowadzano na początku (przed rozpoczęciem terapii APO-CSI oraz po ustaleniu dawki APO-CSI) i na końcu badania oraz po zaprzestaniu terapii. Dane zbierano z baz medycznych, zapisów szpitalnych oraz bezpośrednio od chorych / opiekunów. Zastosowano skalę, wg której np. umiarkowana ciężkość nasilenia odpowiadała 2/3 punktom na 4 (0-3) punktowej skali, czyli 75%.		
		<i>Garcia-Ruiz 2008</i>		Oceniano za pomocą wybranych pytań (sumowano punkty) 5-cio (0-4) punktowej skali UPDRS, tj. 1, 2, 29 i 33 w czasie trwania stanów <i>on</i> .  Ocenę przeprowadzano na początku i na końcu badania (wcześnie rano, przed przyjęciem leków doustnych, lecz po rozpoczęciu terapii APO-CSI).		
		<i>Drapier 2012</i>		Nasilenie dyskinez oceniano za pomocą wybranych pytań		



Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			(sumowano punkty) skali UPDRS-IV (ang. <i>dyskinesia score</i> ), tj. 32, 33, 34 i 35. Zakres punktów: 0-13. Oceny dokonywano na początku i na końcu badania.		
Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych	<i>Tyne 2004</i>	Definicję zmiany dawkowania leków przeciwparkinsonowych przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Ocenę przeprowadzano na początku i na końcu badania.	Im większy spadek stosowanych dawek leków przeciwparkinsonowych, tym skuteczniejsza terapia.	Zmiana dawki leków przeciwparkinsonowych jest punktem końcowym, który można uznać za klinicznie istotny, gdyż świadczy o skuteczności terapii.  Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
	<i>Garcia-Ruiz 2008</i>		Ocenę przeprowadzano na początku i na końcu badania.		
	<i>Drapier 2012</i>		Oceniano dawkowanie leków przeciwparkinsonowych (LDE [mg/d.]) na początku i końcu badania.		
	<i>Barbosa 2016</i>		Ocenę przeprowadzano na początku i na końcu badania.		
	<i>Borgemeester 2016</i>		Ocenę przeprowadzano na początku i na końcu badania. Oceniano także zmianę w dawkowaniu.		
	<i>Drapier 2016</i>		Oceny dokonywano u chorych na początku i na końcu badania.		
	<i>Kimber 2017</i>		Oceny dokonywał neurolog i/lub pielęgniarka co 4-6 tyg. przez około 3 mies., a następnie co 6 mies. Oceniano zmianę w dawkowaniu od początku terapii do zakończenia badania przez chorych.		
	<i>Frankel 1990</i>		Oceniano dawkowanie L-DOPY [mg/d.] na początku i na końcu badania oraz zmianę dawkowania.		
	<i>Hughes 1993</i>		Oceny dawkowania L-DOPY dokonywano na początku i na końcu badania, a także co 2-3 oraz 12 mies. Dane pozyskiwano z zapisów szpitalnych, dzienników chorych oraz bezpośrednich rozmów z chorymi i ich opiekunami.		
	<i>Pietz 1998</i>		Oceniano dawkowania L-DOPY [mg/d.] na początku i na końcu badania.		
<i>Pinter 1998</i>	Oceny dawkowania L-DOPY dokonywano na początku i na końcu badania. Zbierano dane kliniczne i pozyskane od chorego, który samodzielnie oceniał nasilenie choroby.				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Manson 2002	Ocenę dawkowania L-DOPY przeprowadzano na początku (tydzień przed hospitalizacją), następnie co 2 tyg. przez kolejny miesiąc, a następnie w regularnych okresach – od minimum raz w miesiącu do maksymalnie 4 mies.		
	Stocchi 2001	Ocenę dawkowania L-DOPY przeprowadzano na początku i na końcu badania oraz co 12 mies.		
	Tyne 2004	Ocenę dawkowania L-DOPY przeprowadzano na początku i na końcu badania.		
	Garcia-Ruiz 2008	Ocenę dawkowania L-DOPY przeprowadzano na początku i na końcu badania.		
	Borgemeester 2016	Ocenę dawkowania L-DOPY przeprowadzano na początku i na końcu badania. Oceniano także zmianę w dawkowaniu.		
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	Frankel 1990	<p>Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano</b></p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]</p>
	Hughes 1993			
	Pietz 1998			
	Pinter 1998			
	Stocchi 2001			
	Manson 2002			
	Tyne 2004			
	Garcia-Ruiz 2008			
	Drapier 2012			
	Martinez-Martin 2015			
	Barbosa 2016			
Borgemeester				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	2016	<p>wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul> <p>Oceniano częstość występowania zgonów (badania <i>Hughes 1993, Manson 2002, Tyne 2004, Borgemeester 2016, Kimber 2017</i>), działań niepożądanych (badania <i>Pinter 1998, Drapier 2012, Borgemeester 2016</i> oraz <i>Barbosa 2016</i>), zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem (badanie <i>Garcia-Ruiz 2008</i>) ciężkich zdarzeń niepożądanych (badania <i>Martinez-Martin 2015</i> oraz <i>Drapier 2016</i>) oraz zdarzeń niepożądanych (wszystkie badania, poza <i>Kimber 2017</i>).</p> <p>W badaniu <i>Manson 2002</i> zdarzenia niepożądane oceniano wg 4-punktowej skali (brak / łagodne / umiarkowane / ciężkie zdarzenia). Chorzy i ich opiekunowie byli także proszeni o ocenę pogorszenia / polepszenia / braku zmian zdarzeń niepożądanych przed i po rozpoczęciu terapii APO-CSI w 3 (-1 do +1) punktowej skali.</p>		
	<i>Drapier 2016</i>			
	<i>Kimber 2017</i>			

---

## Podgrupa chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Analizie skuteczności i bezpieczeństwa poddano następujące punkty końcowe z badania *Drapier 2012*:

- ⊗ parametry ruchowe:
  - ⊗ stany *off* i stany pośrednie (ang. *intermediate*) – czas trwania;
  - ⊗ stany *on* – czas trwania;
  - ⊗ codzienna aktywność życiowa w skali UPDRS-II – *on score* i *off score*;
  - ⊗ funkcje ruchowe w skali UPDRS-III – *on score* (też dla zaburzeń osiowych);
  - ⊗ powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV;
  - ⊗ dyskinezy – nasilenie oceniane częścią skali UPDRS-IV i czas trwania;
  - ⊗ zaawansowanie choroby w skali Hoehn i Yahr – *on score* i *off score*;
  - ⊗ niesprawność w skali Schwab i England – *on score* i *off score*;
  - ⊗ dawka leków przeciwparkinsonowych;
- ⊗ parametry neuropsychologiczne i poznawcze:
  - ⊗ sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój w skali UPDRS-I;
  - ⊗ procesy poznawcze w skali MDRS;
  - ⊗ zaburzenia funkcji płata czołowego w teście Stroopa – interferencja, teście TMT B oraz teście fluencji słownej;
  - ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej w teście Stroopa – słowa, kolory, kolory/słowa oraz w teście TMT A;
  - ⊗ myślenie abstrakcyjne, funkcje wykonawcze w Teście Sortowania Kart z Wisconsin (WCST, ang. *Wisconsin Card Sorting Task*) (kategorie, błędy, błędy perseweracyjne).
- ⊗ profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem i zdarzenia niepożądane.

Ocenę kliniczną w badaniu *Drapier 2012* przeprowadzono zgodnie z zaleceniami zasadniczego programu oceny dla przeszczepów wewnątrzmoźgowych (CAPIT, ang. *Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation*) [34].

Wszystkie powyżej wymienione punkty końcowe analizowano w okresie obserwacji równym 12 miesięcy. Oceniano wartość początkową i końcową danego punktu końcowego.

---

---

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych.

---

**Tabela 10.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania Drapier 2012**

Punkt końcowy		Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność – parametry ruchowe</b>					
Stany <i>off</i> i stany pośrednie	Zmiana w czasie trwania stanów <i>off</i> (ocena chorego)	Definicję stanów <i>off</i> przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5. Definicję stanów <i>on</i> przedstawiono w rozdziale 3.7.2.2, w Tabela 7. Stany pośrednie (ang. <i>intermediate</i> ), są to stany, których nie można dokładnie zaklasyfikować do stanów <i>on</i> lub <i>off</i> . Jest to stan pomiędzy <i>on</i> i <i>off</i> [57].	Oceny dokonywał chory, samodzielnie wypełniając dziennik (dostępny przez 24 godz. na dobę), który otrzymał na okres 5 dni po rozpoczęciu badania oraz ponownie, po 12 mies. od rozpoczęcia leczenia. Chorzy zostali przeszkoleni pod kątem wypełniania dziennika. Wynik dotyczący czasu trwania stanów <i>on</i> , <i>off</i> oraz stanów pośrednich wyrażano jako % okresu czuwania (określony na podstawie danych zawartych w dzienniku).	Im większe skrócenie czasu trwania stanów <i>off</i> i stanów pośrednich, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania stanów <i>off</i> jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD. Redukcja czasu trwania stanów <i>off</i> o 1 godz. może być uznana za klinicznie istotną [21, 47].
	Zmiana w czasie trwania stanów pośrednich (ocena chorego)				
	Zmiana w czasie trwania stanów <i>off</i> i stanów pośrednich (ocena chorego)				
Stany <i>on</i>	Zmiana w czasie trwania stanów <i>on</i> (ocena chorego)			Im mniejsza redukcja dziennych stanów <i>on</i> , tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania stanów <i>on</i> jest uważany za klinicznie istotny punkt końcowy, umożliwia ocenę skuteczności terapii w redukcji objawów PD. Wzrost czasu trwania stanów <i>on</i> o 1 godz. może być uznany za klinicznie istotny [47].
Codzienna aktywność życiowa w skali UPDRS-II		Część skali UPDRS służąca do oceny codziennej aktywności chorych. Oceniano wynik przed ( <i>off score</i> ) i po ( <i>on score</i> ) przyjęciu leków. Zakres punktów: po 0-52 dla <i>on</i> i <i>off score</i> .		Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-II, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena codziennej aktywności chorych jest istotnym klinicznie punktem końcowym. MCID dla poprawy wyniku wynosi 3,05 pkt oraz 2,51 pkt dla pogorszenia

Punkt końcowy		Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					wyniku [27]. Średnio MCID wynosi 2 pkt w skali UPDRS-II [21].
Funkcje ruchowe w skali UPDRS-III	Ogółem – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	Definicję skali UPDRS-III przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Część skali UPDRS służąca do oceny sprawności motorycznej. Zakres punktów: 0-108.	Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-III, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena funkcji ruchowych w skali UPDRS-III jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Istotne klinicznie zmiany wyniku w skali UPDRS-III to: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 2,5 pkt – MCID;</li> <li>⊗ 5,2 pkt – umiarkowana CID;</li> <li>⊗ 10,8 pkt – duża CID [62].</li> </ul> Można uznać, że średnia wartość MCID wynosi od 2,5 do 5 pkt [60, 62].
	Zaburzenia osiowe – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )		Zaburzenia osiowe oceniano sumując wyniki komponentów skali UPDRS-III (określany w badaniu jako <i>axial III score</i> ), tj. komponenty: 18 (mowa), 27 (podnoszenie się z krzesła), 28 (postawa), 29 (chód) i 30 (stabilność postawy). Zakres punktów: 0-20 (5 pytań, w których można zdobyć maksymalnie 4 punkty).		
Powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV		Definicję skali UPDRS-IV przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Część skali UPDRS służąca do oceny komplikacji w przebiegu terapii, które wystąpiły w poprzednim tygodniu. Zakres punktów: 0-24. Dokonano także osobnej oceny wybranych pytań (sumowano punkty) skali UPDRS-IV pod kątem oceny fluktuacji ruchowych (ang. <i>motor fluctuation score</i> ), tj.: 36, 37, 38 i 39. Zakres punktów: 0-7 (wg publikacji <i>Drapier 2012</i> : 0-6) (3 pytania z maksymalną liczbą punktów 1 oraz 1 pytanie z maksymalną liczbą punktów 4).	Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-IV, tym skuteczniejsza terapia.	Powikłania ruchowe, wpływają na funkcjonowanie i jakość życia chorego. W opinii analityków uważane są za klinicznie istotne punkty końcowe. Minimalna istotna zmiana wyniku w skali UPDRS-IV wynosi od 0,7 do 2,3 pkt [26, 44].
Dyskinezy	Nasilenie dyskinez	Definicję dyskinez przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Nasilenie dyskinez oceniano za pomocą wybranych pytań (sumowano punkty) skali UPDRS-IV (ang. <i>dyskinesia score</i> ), tj. 32, 33, 34 i 35. Zakres punktów: 0-13 (3 pytania z maksymalną liczbą punktów 4 i 1 pytanie z maksymalną liczbą punktów 1).	Im krótszy czas trwania dyskinez (spadek wyniku UPDRS-IV), tym skuteczniejsza	Dyskinezy przyczyniają się do pogorszenia funkcjonowania i jakości życia chorych na PD. W opinii analityków jest to

Punkt końcowy		Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Czas trwania dyskinez (ocena chorego)		Oceny dokonywał chory, samodzielnie wypełniając dziennik (dostępny przez 24 godz. na dobę), który otrzymał na okres 5 dni po rozpoczęciu badania oraz ponownie, po 12 mies. od rozpoczęcia leczenia. Chorzy zostali przeszkoleni pod kątem wypełniania dziennika. Wynik dotyczący czasu trwania dyskinez wyrażano jako % okresu czuwania (określony na podstawie danych zawartych w dzienniku).	terapia.	klinicznie istotny punkt końcowy. Minimalnie istotna zmiana wyniku w skali UPDRS-IV dla pytań 32-35 wynosi od 0,6 do 1,6 pkt [26].
Zaawansowanie choroby w skali Hoehn i Yahr		Skala Hoehn i Yahr kwalifikuje stan chorych do 5 różnych stadiów na podstawie 2 zasadniczych kryteriów: jedno- lub dwustronne objawy oraz obecność oraz stopień nasilenia zaburzeń postawy i chodu [59]. Skala ta obejmuje punktację od 0 (brak oznak PD) do 5 (chory na wózku inwalidzkim lub obłożnie chorego wymagający pomocy) [34]. Zakres punktów: po 0-5 dla <i>on</i> i <i>off score</i> .		Im większy spadek wyniku w skali Hoehn i Yahr, tym skuteczniejsza terapia.	Zaawansowanie choroby w skali Hoehn i Yahr jest klinicznie istotnym parametrem pozwalającym ocenić poziom funkcjonowania chorego. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników, jednak zgodnie z punktacją wg ww. skali można uznać, że spadek wyniku do wartości ≤4 pkt oznacza ciężką PD [34].
Niesprawność w skali Schwab i England		Skala Schwab i England jest skalą oceniającą wrażenie chorego o jego niezależności od otoczenia. Całkowita niezależność od otoczenia oznaczana jest maksymalną liczbą punktów (100%), natomiast stan całkowitego uzależnienia obrazuje wynik 0% [54]. Zakres punktów: po 0-100% dla <i>on</i> i <i>off score</i> .		Im mniejszy spadek wyniku w skali Schwab i England, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena niesprawności jest klinicznie istotnym punktem końcowym. MCID dla skali Schwab i England wynosi 6 pkt [38].
Dawka leków przeciwparkinsonowych		Definicję zmiany dawek leków przeciwparkinsonowych przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1, w Tabela 5.	Oceniano dawkowanie leków przeciwparkinsonowych (LDE [mg/d.])	Im większa redukcja stosowanych dawek leków przeciwparkinsonowych, tym skuteczniejsza terapia.	Zmiana dawki leków przeciwparkinsonowych jest punktem końcowym, który można uznać za klinicznie istotny, gdyż świadczy o skuteczności terapii.



Punkt końcowy		Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
<b>Skuteczność – parametry neuropsychologiczne i poznawcze</b>					
Sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój w skali UPDRS-I		Część skali UPDRS służąca do oceny sprawności umysłowej, zachowania, nastroju. Zakres punktów dla UPDRS-I mieści się w zakresie 0-16 [34].		Im większy spadek wyniku w skali UPDRS-I, tym skuteczniejsza terapia.	Ocena sprawności umysłowej, zachowania i nastroju jest klinicznie istotnym punktem końcowym. MCID dla poprawy wyniku w skali UPDRS-I wynosi 2,64 pkt oraz 2,45 pkt dla pogorszenia wyniku [27].
Procesy poznawcze w skali MDRS		Skala MDRS służyła ocenie procesów uwagi, inicjacji / perseweracji (powtórzenia), konstrukcji, konceptualizacji (rozpoznawanie podobieństw) i pamięci. Zakres punktów: 0-144. Ocenie podlegali chorzy w stanie <i>on</i> .		Im większy wzrost wyniku w skali MDRS, tym skuteczniejsza terapia.	Parametry pozwalające ocenić procesy poznawcze, zaburzenia funkcji płata czołowego oraz funkcje neuropsychologiczne (test TMT, WCST, ocena fluencji słownej) można uznać za istotne klinicznie, gdyż odzwierciedlają zaburzenia związane z funkcjami poznawczymi, istotnymi dla prawidłowego funkcjonowania chorych. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników w wymienionych testach.
Zaburzenia funkcji płata czołowego	Test Stroopa – interferencja	Definicję testu Stroopa – kolory, kolory/słowa oraz interferencja, a także testu TMT A i TMT B przedstawiono w rozdziale 3.7.2.2, w Tabela 7. Test Stroopa – słowa polegał na przedstawieniu chorym nazw kolorów napisanych czarnym tuszem. Zadaniem chorych było głośne wymówienie nazw kolorów w jak najszybszym czasie [33]	Ocenie podlegali chorzy w stanie <i>on</i> .	Im większy spadek wyniku w teście Stroopa oraz TMT, oraz im większy wzrost wyniku w teście fluencji słownej, tym skuteczniejsza terapia.	
	TMT B	Test fluencji słownej polega na wymienianiu w określonym czasie jak największej liczby słów z danej kategorii (płynność kategoriałna (semantyczna))			
Zaburzenia sprawności wzrokowo-	Test Stroopa – słowa, kolory, kolory/słowa				

Punkt końcowy		Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ruchowej	TMT A	lub zaczynających się określoną literą czy głoską (płynność literowa (fonemiczna)) [51].			
Myślenie abstrakcyjne, funkcje wykonawcze w teście sortowania kart z Wisconsin (WCST)	Kategorie	Test WCST służył do pomiaru pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych. Polegał na dopasowywaniu branych kolejno ze stosu kart do kart bodźcowych.		Im większy spadek wyniku w teście WCST, tym skuteczniejsza terapia.	
	Błędy	Dla podskali kategorii – wynik stanowiła liczba dostosowania się do zmiany reguły rozkładania kart.  Dla podskali błędów – wynik stanowiła liczba błędów.			
	Błędy perseweracyjne	Dla podskali błędów perseweracyjnych – wynik stanowiła liczba błędów perseweracyjnych (powtarzanie bezsensownej w nowych okolicznościach czynności) [42].  Ocenie podlegali chorzy w stanie <i>on</i> .			
<b>Bezpieczeństwo</b>					
Profil bezpieczeństwa		<p>Według Cochrane Handbook [22] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5</p>		Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [7]

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul> <p>Oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych. Nie zdefiniowano czy oceny dokonywał badacz, czy chory.</p>		

### 3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania APO-CSI oceniono według zaleceń GRADE [17].

Jakość danych z badań *EUROPAR 2011* oraz *Di Rosa 2003* wraz z kontynuacją *Morgante 2004* oceniono jako średnią. Oba badania w opinii analityków, są badaniami obserwacyjnymi z grupą kontrolną, jednak z wystarczająco długim okresem obserwacji oraz bez poważnych ograniczeń do metodyki.

Jakość danych z badania *Elia 2012* została oceniona jako bardzo niska. Jest to badanie nierandomizowane, ponadto ze względu na zastosowaną metodykę niemożliwe było porównanie zmian, a jedynie ocena ostatecznie uzyskanych wyników. Za niską uznano jakość danych pochodzących z badań *Alegret 2004* oraz *Di Gaspari 2006* wraz z przedłużeniem *Antonini 2010*, gdyż są to badania obserwacyjne, jednak bez poważnych ograniczeń do metodyki.

Jakość danych z pozostałych włączonych badań (badań jednoramiennych, a także badań z grupą kontrolną) została oceniona jako bardzo niska, ponieważ wyniki nie były analizowane względem grupy kontrolnej, a jedynie względem wartości początkowych, natomiast dla badań z grupą kontrolną włączono do analizy wyłącznie dane dla pojedynczych grup z badań.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla punktów końcowych, które stanowią, istotne klinicznie wyniki (jakość życia, ocena stanów *on* i *off*, funkcji i powikłań ruchowych, nasilenia dyskinez) oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę pozostałych punktów końcowych również określono jako krytyczną (ocena funkcji neuropsychiatrycznych i poznawczych oraz dawki leków przeciwparkinsonowych), pomimo, że punkty te nie są bezpośrednio związane z przedmiotem analizy (APO-CSI stosowany u chorych z fluktuacjami ruchowymi), są one istotne klinicznie w opinii analityków. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów czy zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczna.

---

### 3.7.4. Ocena homogeniczności

Wykonanie metaanaliz jest możliwe tylko po spełnieniu przez analizowane badania szczegółowych kryteriów odnośnie homogeniczności w zakresie, metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych analizowanych w badaniach.

#### **APO-CSI + OTD vs OTD**

Badania włączone do analizy porównującej APO-CSI + OTD względem OTD lub DBS + OTD są badaniami obserwacyjnymi z grupą kontrolną, różniącymi się względem metodyki. W publikacjach *Di Rosa 2003* oraz *EUROPAR 2011* autorzy nie przedstawili bezpośrednich informacji dotyczących metodyki badań, jednak w opinii analityków, w badaniu *Di Rosa 2003* chorych włączano do badania prospektywnie, natomiast w badaniu *EUROPAR 2011* dane analizowano retrospektywnie, przez co uzyskane wyniki stanowią wypadkową wyników uzyskanych od chorych leczonych i obserwowanych w różnych okresach obserwacji.

Badanie *Morgante 2004* stanowiło przedłużenie badania *Di Rosa 2003*, w którym okres obserwacji wynosił 24 mies. Z tego powodu niemożliwe było zestawienie analizowanych punktów końcowych z wyżej wymienionymi badaniami.

Ponadto, heterogeniczność dotyczy także aspektów klinicznych. Do badania *Di Rosa 2003* włączani byli chorzy w wieku <65. r.ż., bez istotnych chorób w wywiadzie, podczas gdy do badania *EUROPAR 2011* chorych włączano bez względu na wiek i choroby współistniejące. Badania różniły się także analizowanymi punktami końcowymi, przez co niemożliwe było porównanie wyników i wykonanie metaanalizy.

#### **APO-CSI + OTD vs DBS + OTD**

Homogeniczność metodologiczną i kliniczną oceniono także dla badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI + OTD względem DBS + OTD. Badanie *Elia 2012* jest badaniem eksperymentalnym, z okresem obserwacji wynoszącym  $\geq 12$  miesięcy, w którym analizowano wyłącznie wyniki końcowe, nie odnosząc się do wartości początkowych i zmian wyników w czasie. Badania *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* to badania obserwacyjne, ze zbliżonym okresem obserwacji, wynoszącym odpowiednio 6 i 12 miesięcy oraz 12 miesięcy i 5 lat. Ponadto, charakterystyka populacji w obu badaniach jest zbliżona, obejmuje grupy chorych o podobnej liczebności oraz wieku. Populacja

---

---

w badaniu *Elia 2012* różni się znacznie względem wieku, proporcji płci i średniego czasu trwania choroby w momencie włączenia do badania względem pozostałych publikacji.

Z powodu zaobserwowanych zbieżności w badaniach *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* dotycząca okresu obserwacji równego 12 miesięcy), w celu oceny wiarygodności ich zestawienia w ramach metaanalizy, przeprowadzono szczegółową ocenę homogeniczności odnalezionych badań pod względem populacji chorych, punktów końcowych oraz metodyki badań, które szczegółowo przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11). W obydwu badaniach zidentyfikowano jeden wspólny punkt końcowy, dla którego dostępne były wyniki ocenione analogicznymi metodami (za pomocą tej samej skali), na podstawie którego można wykonać metaanalizę. Jest to zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE. Ostatecznie, homogeniczność badań oceniono jako wysoką.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook* (rozdział 13.6.1) [24] kumulacja wyników z badań bez randomizacji w ramach metaanalizy jest zasadna, o ile autorzy przeglądu uznają rozpatrywane badania za względnie mało narażone na ryzyko błędów systematycznych i pod tym względem homogeniczne. Zasady te wzięto pod uwagę analizując zasadność wykonania metaanaliz.

Podsumowując, nie było możliwe wykonanie metaanaliz dla badań porównujących APO-CSI + OTD względem OTD i nie wydaje się być uzasadnionym wykonywanie szczegółowego porównania homogeniczności tych badań. Jedynie dla dwóch badań odnoszących się do porównania APO-CSI + OTD vs DBS + OTD istnieje możliwość wykonania metaanalizy, ograniczonej jednak do jednego punktu końcowego – zmiany w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE.

---

**Tabela 11.**

**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* dotycząca okresu obserwacji równego 12 miesięcy) i *Alegret 2004***

Cecha		Porównywane badania				MD (95% CI) Grupy badane	MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		<i>De Gaspari 2006</i> (publikacja <i>De Gaspari 2006</i> )		<i>Alegret 2004</i>					
		Grupa badana (APO-CSI + OTD)	Grupa kontrolna (DBS + OTD)	Grupa badana (APO-CSI + OTD)	Grupa kontrolna (DBS + OTD)				
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	13	12	7	9	n/d	n/d	n/d	n/d
	Wiek, średnia (SD) [lata]	59 (13)	60,5 (6,5)	61,14 (7,58)	62,86 (8,43)	-2,14 (-11,17; 6,89)	-2,36 (-8,98; 4,26)	Wysoka	Wysoka
	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	10 (5)	12 (2,45)	13,86 (2,27)	14,14 (3,44)	-3,86 (-7,06; -0,66)	-2,14 (-4,78; 0,50)	Niska	Wysoka
	Funkcjonowanie poznawcze wg skali MMSE, średnia (SD) [pkt]	28,32 (2,49)	28,80 (1,78)	27,86 (1,57)	26,89 (1,90)	0,46 (-2,24; 3,16)	1,91 (0,31; 3,51)	Wysoka	Niska
	Terapia doustna (LDE)^, średnia (SD) [mg/d.]	665,98 (215)	980 (835)	1 462,86 (448,88)	1 166,00 (486,26)	-796,88 (-1149,35; -444,41)	-186,00 (-755,32; 383,32)	Niska	Średnia
Interwencja		APO-CSI + OTD – dawka stopniowo zwiększana do maksymalnej dawki tolerowanej	DBS-STN	APO-CSI + OTD – dawka stopniowo zwiększana do maksymalnej dawki tolerowanej	DBS-STN	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Cecha		Porównywane badania				MD (95% CI) Grupy badane	MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		De Gaspari 2006 (publikacja De Gaspari 2006)		Alegret 2004					
		Grupa badana (APO-CSI + OTD)	Grupa kontrolna (DBS + OTD)	Grupa badana (APO-CSI + OTD)	Grupa kontrolna (DBS + OTD)				
Wspólne punkty końcowe, definicja		Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE. Oceniano wynik w skali MMSE na początku (tydzień przed rozpoczęciem leczenia) i na końcu badania. Chorych oceniano w stanie <i>on</i> . Okres obserwacji, w którym oceniano wynik w skali MMSE, wynoszący 12 mies. jest wspólny dla obu badań.				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Metodyka badania	Typ badania	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe		Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Okres obserwacji	12 mies.		6 i 12 mies.		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ocena w skali NOS	Dobór próby:*** Porównywalność:** Punkt końcowy:***		Dobór próby:** Porównywalność:** Punkt końcowy:*		n/d	n/d	Średnia	Średnia

^w badaniu *De Gaspari 2006* wartość LDE odpowiadała 100 mg L-DOPY = 1 mg pergolidu = 1,5 mg pramipeksolu = 6 mg ropinirolu = 1,5 mg kabergoliny; w badaniu *Alegret 2004* (dane w tabeli 1. w publikacji oznaczone są jako dawka L-DOPY, jednak dane w tekście wskazują, że podane wartości odnoszą się do LDE): LDE: 100 mg L-DOPY z inhibitorem DOPA dekarboksylazy = 130 L-DOPA o kontrolowanym uwalnianiu = 83 mg L-DOPA z inhibitorem DOPA dekarboksylazy i inhibitorem COMT = 1 mg pergolidu = 1,5 mg pramipeksolu = 10 mg bromokryptyny = 3 mg ropinirolu



### 3.7.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (MB, EG) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [2] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9).

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*).

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W celu obliczenia SD dla zmiany punktu końcowego względem wartości początkowych w grupie, z powodu niewystarczających danych (np. miar rozrzutu lub p-wartości) w publikacjach, wykorzystano metodę imputacji brakującej wartości, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Handbook* (rozdział 16.1.3.2) [23]. Znając SD dla zmiany względem wartości początkowych dla tego samego punktu końcowego ocenianego w innych badaniach, średnią wartość SD z tych badań można zastosować w miejsce brakujących odchyłeń standardowych. Jednakże, metoda ta może być wykorzystana w przypadku badań, w których te same punkty końcowe oceniane są za pomocą tej samej skali pomiarowej, charakteryzuje je taki sam błąd pomiarowy i takie same okresy obserwacji (pomiędzy wartością początkową i końcową).

W niniejszej analizie metodę imputacji brakującej wartości wykorzystano w ocenie skuteczności APO-CSI + OTD vs OTD / DBS + OTD. Na podstawie wartości SD dla zmian względem wartości początkowych w grupie leczonej APO-CSI + OTD (badanie *EUROPAR 2011*, publikacja *Martinez-Martin 2011*, tabela 3), wyliczono średni współczynnik korelacji  $r$ , który wyniósł 0,75. Wartość tą wykorzystano w celu obliczenia SD dla zmian w pozostałych badaniach (*Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*), *Alegret 2004* oraz *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*)) oraz dla SD zmian dla punktów końcowych w badaniu *EUROPAR 2011*, kiedy wartości te nie zostały przedstawione w badaniu (np. zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych). W badaniu *EUROPAR 2011* dla niektórych wyników (np. zmiana w nasileniu objawów pozaruchowych w skali NMSS) autorzy badania przedstawili SD dla zmian względem wartości początkowych tylko w grupie APO-CSI. Uwzględniając tą daną możliwe było

obliczenie współczynnika korelacji dla danego wyniku, przez co nie było konieczne przyjęcie opisanego wcześniej współczynnika korelacji o wartości  $r=0,75$ . Obliczony współczynnik korelacji wykorzystano w celu obliczenia brakującego SD dla zmian względem wartości początkowych w grupie OTD, dzięki czemu możliwe było uzyskanie wyników o wyższej wiarygodności niż w przypadku zastosowania  $r=0,75$ . Ponadto, przeprowadzono analizę wrażliwości dla obliczonego współczynnika korelacji  $r=0,75$ , w celu określenia, czy wynik analizy jest odporny na zmianę wartości (zmniejszenie) współczynnika korelacji. Oceny istotności statystycznej dokonywano na podstawie przedziałów ufności. Metodę imputacji brakującej wartości zastosowano wyłącznie dla badań o najwyższej wiarygodności. Z powodu włączenia do analizy uzupełniającej badań o niskim poziomie wiarygodności (badania obserwacyjne jednoramienne lub badania obserwacyjne z grupą kontrolną, z których do analizy włączano wyłącznie dane dla pojedynczych grup z badań) analizując wyniki w ramach analizy uzupełniającej, odstąpiono od zastosowania metody imputacji brakującej wartości. Przedstawiono jedynie wartości MD i procentową zmianę wyniku względem wartości początkowych.

W celu obliczenia współczynnika korelacji w grupie badanej ( $r_B$ ) wykorzystano następujący wzór:

$$r_B = \frac{SD_{Bpoczątkowe}^2 + SD_{Bkońcowe}^2 - SD_{Bzmiana}^2}{2 \times SD_{Bpoczątkowe}^2 \times SD_{Bkońcowe}^2}$$

gdzie:

$SD_{Bpoczątkowe}^2$  oznacza przedstawione w publikacji SD dla wyniku początkowego w grupie badanej;

$SD_{Bkońcowe}^2$  oznacza przedstawione w publikacji SD dla wyniku końcowego w grupie badanej;

$SD_{Bzmiana}^2$  oznacza przedstawione w publikacji SD dla zmiany wyniku względem wartości początkowych w grupie badanej.

W celu imputacji SD w grupie badanej dla zmiany wyniku względem wartości początkowej, zastosowano następujący wzór:

$$SD_{Bzmiana} = \sqrt{SD_{Bpoczątkowe}^2 + SD_{Bkońcowe}^2 - (2 \times r_{\text{śr}} \times SD_{Bpoczątkowe} \times SD_{Bkońcowe})}$$

gdzie  $r_{sr}$  oznacza obliczony średni współczynnik korelacji.

Analogiczne obliczenia wykonano dla grupy kontrolnej, w tym wypadku, posługując się SD dla wartości początkowych i końcowych w grupie kontrolnej.

Metaanalizy wykonano metodą efektów stałych, ponieważ nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badań. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 12.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania całkowitego zniesienia stanów *off*), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje na przewagę interwencji badanej. Z kolei, gdy wartość

parametru RD jest wyższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie całkowitego zniesienia stanów *off*, parametr OR wyniósł 0,17 (95% CI: 0,03; 0,98), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych APO-CSI + OTD stanowi 17% szansy wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej DBS.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,42 (95% CI: -0,78; -0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 42% mniejsze w grupie leczonej APO-CSI + OTD niż w grupie DBS + OTD. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 20), co oznacza, że poddanie 3 chorych leczeniu APO-CSI + OTD zamiast terapii DBS + OTD wiąże się z niewystąpieniem jednego dodatkowego przypadku całkowitego zniesienia stanów *off* w czasie 60 miesięcy.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego takiego jak apatia, lęk, depresja) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Natomiast wartość parametru RD niższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania apatii, lęku, depresji w czasie 60 miesięcy parametr OR wyniósł 0,10 (95% CI: 0,01; 0,82), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej APO-CSI + OTD stanowi 10% tej szansy w grupie leczonej DBS + OTD.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,33 (95% CI: -0,61; -0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 33% niższe w grupie leczonej APO-CSI + OTD niż w grupie leczonej DBS + OTD. Zgodnie z wartościami przedziału ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 2; 20), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu APO-CSI zamiast zastosować leczenie DBS + OTD, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku apatii, lęku, depresji w czasie 60 miesięcy.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo, dla wyniku końcowego zmiana czasu trwania stanów *off* wartość parametru MD wynosiła -3,50 (95% CI: -4,39; -2,61), co oznacza, że zmiana czasu trwania stanów *off* została zredukowana w grupie APO-CSI + OTD o 3,50 godz. w porównaniu z OTD. Zgodnie z wartościami przedziału ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Natomiast, dla wyniku końcowego zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE, wartość parametru MD wynosiła -1,46 (95% CI: -2,73; -0,19), co oznacza, że różnica między grupami wynosiła 1,46 punktu na korzyść grupy leczonej DBS + OTD. Zgodnie z wartościami przedziału ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

### 3.9. Ocena skuteczności APO-CSI względem OTD

Skuteczność stosowania APO-CSI (+ OTD) względem OTD oceniono na podstawie badań *Di Rosa 2003* (publikacja *Di Rosa 2003* oraz *Morgante 2004*) oraz *EUROPAR 2011* (publikacja *Martinez-Martin 2011*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia w skali PDQ-8;
- ⊗ czas trwania stanów *off*;
- ⊗ funkcje ruchowe w skali UPDRS-III;
- ⊗ powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV;
- ⊗ nasilenie dyskinez w skali AIMS;
- ⊗ nasilenie objawów pozaruchowych w skali NMSS;
- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE;
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS;
- ⊗ nasilenie depresji w skali BDI;
- ⊗ dawkowanie leków przeciwparkinsonowych.

Okres obserwacji wynosił od 12 mies. w publikacji *Di Rosa 2003*, przez około 12,5 mies. w badaniu *EUROPAR 2011* aż po 24 mies. w publikacji *Morgante 2004*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.9.1. Jakość życia

W badaniu *EUROPAR 2011* wykazano znamiennej statystycznie oraz klinicznie różnicę między grupami odnośnie poprawy jakości życia w skali PDQ-8, na korzyść chorych leczonych APO-CSI + OTD (poprawa o około 23 punkty) w porównaniu z chorymi z grupy OTD (pogorszenie jakości życia o około 9 punktów). W obu grupach zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna statystycznie i klinicznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 13.**  
**Zmiana w jakości życia w skali PDQ-8**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w jakości życia w skali PDQ-8 [pkt]</b>							
<i>EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)</i>	12,5 (11,5)	-23,35 (17,75)*	17	9,01 (18,10)**	17	-32,36 (-44,41; -20,31)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,001

\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,02

^wartość SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.2. Stany off

Czas trwania stanów *off* oceniono na podstawie badania *Di Rosa 2003*. Wyniki dla okresu obserwacji równego 12 oraz 24 miesiące wskazują na istotne statystycznie różnice między grupą APO-CSI + OTD a grupą OTD na korzyść grupy badanej. Skrócenie czasu trwania stanów *off* wynosiło w grupie badanej średnio 3 godziny, co należy uznać za zmianę istotną klinicznie, biorąc pod uwagę, że redukcja czasu trwania stanów *off* o 1 godzinę może być uznana za znamiennej klinicznie. W grupie kontrolnej redukcja czasu trwania stanów *off* wynosiła średnio od 12 do 30 minut.

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

**Tabela 14.**  
**Zmiana czasu trwania stanów off**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
Zmiana w czasie trwania stanów off [godz.]							
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	-3,00 (1,26)*	12	0,50 (1,15)	18	-3,50 (-4,39; -2,61)	<b>TAK</b>
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	-3,00 (1,27)*	10	0,20 (1,27)	17	-3,20 (-4,19; -2,21)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p < 0,01$ ;

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.3. Funkcje ruchowe

Na podstawie badania *EUROPAR 2011* wykazano znamiennej klinicznie poprawę sprawności ruchowej średnio o 22 punkty w skali UPDRS-III w grupie APO-CSI + OTD, przy braku istotnych zmian w grupie OTD (niecały 1 punkt). Różnica między grupami była istotna statystycznie a także klinicznie.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 15.**  
**Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)^	N		
Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III [pkt]							
<i>EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)</i>	12,5 (11,5)	-21,59 (9,56)*	17	-0,71 (10,81)**	17	-20,88 (-27,74; -14,02)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p = 0,0003$

\*\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

^wartość SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.4. Powikłania ruchowe

W badaniu *EUROPAR 2011* wykazano także znamiennej klinicznie poprawę w zakresie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV dla grupy APO-CSI + OTD oraz OTD. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej i wynosiła około 5,5 punktów.



Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

**Tabela 16.**  
**Zmiana w występowaniu powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD) <sup>^</sup>	N		
<b>Zmiana w występowaniu powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV [pkt]</b>							
<i>EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)</i>	12,5 (11,5)	-6,47 (4,91)	17	-0,93 (4,20)	17	-5,54 (-8,61; -2,47)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,0003

\*\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

<sup>^</sup>wartość SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.5. Dyskinezy

Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść APO-CSI + OTD, zaobserwowano także w zmniejszeniu nasilenia dyskinezy w skali AIMS, zarówno w pierwszym, jaki i w drugim roku leczenia, które analizowano w badaniu *Di Rosa 2003*. Zmniejszenie nasilenia dyskinezy było o 3,80-3,90 punktów większe w grupie badanej względem grupy OTD.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**  
**Zmiana w nasileniu dyskinezy w skali AIMS**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) <sup>^</sup>	N	Średnia (SD) <sup>^</sup>	N		
<b>Zmiana w nasileniu dyskinezy w skali AIMS [pkt]</b>							
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	-3,70 (0,85)*	12	0,10 (0,92)	18	-3,80 (-4,44; -3,16)	<b>TAK</b>
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	-3,70 (0,85)*	10	0,20 (1,08)	17	-3,90 (-4,64; -3,16)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,01

<sup>^</sup>wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.6. Objawy pozaruchowe

Wyniki dotyczące nasilenia objawów pozaruchowych w skali NMSS ocenione w badaniu *EUROPAR 2011* wskazują na znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych w ocenie ogółem (MD=-53,35 (95% CI: -

74,02; -32,68)), jak również w większości domen tej skali: snu (MD=-11,12 (95% CI: -15,48; -6,76)), nastroju/apatii (MD=-11,18 (95% CI: -16,94; -5,42)), uwagi (MD=-5,29 (95% CI: -9,98; -0,60)), żołądka i jelit (MD=-4,12 (95% CI: -6,45; -1,79)), układu moczowego (MD=-6,93 (95% CI: -9,70; -4,16)) oraz „innych” (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości) (MD=-9,17 (95% CI: -14,74; -3,60)). Ponadto, wykazano istotną klinicznie zmianę wyniku względem wartości początkowych w grupie APO-CSI dla wszystkich wyników poza aktywnością seksualną.

Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla domen skali NMSS związanych z układem krążenia, spostrzeganiem oraz aktywnością seksualną.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**

**Zmiana w nasileniu objawów pozaruchowych w skali NMSS**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)~	N		
<b>Zmiana w nasileniu objawów pozaruchowych w skali NMSS [pkt]</b>								
<i>EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)</i>	12,5 (11,5)	Wynik ogółem	-49,00 (36,62)*	17	4,35 (23,45)**	17	-53,35 (-74,02; -32,68)	<b>TAK</b>
		Układ krążenia	-1,89 (3,71)***	17	-0,11 (2,01)**	17	-1,78 (-3,79; 0,23)	NIE
		Sen	-11,35 (6,93)*	17	-0,23 (6,01)**	17	-11,12 (-15,48; -6,76)	<b>TAK</b>
		Nastrój/Apatia	-11,47 (10,90)^	17	-0,29 (5,27)**	17	-11,18 (-16,94; -5,42)	<b>TAK</b>
		Spostrzeganie	-2,71 (5,19)^	17	0,36 (4,56)**	17	-3,07 (-6,35; 0,21)	NIE
		Uwaga	-4,11 (7,31)^	17	1,18 (6,64)**	17	-5,29 (-9,98; -0,60)###	<b>TAK</b>
		Żołądek i jelita	-2,94 (3,77)^	17	1,18 (3,12)**	17	-4,12 (-6,45; -1,79)&	<b>TAK</b>
		Układ moczowy	-4,99 (5,26)##	17	1,94 (2,50)**	17	-6,93 (-9,70; -4,16)	<b>TAK</b>
		Aktywność seksualna	-0,53 (2,50)**	17	0,17 (1,98)**	17	-0,70 (-2,22; 0,82)	NIE
		Inne (różne)	-9,00 (10,80)*	17	0,17 (4,56)**	17	-9,17 (-14,74; -3,60)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,0003

\*\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

\*\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,03

<sup>^</sup>p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,0005  
<sup>^^</sup>p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,04  
<sup>^^^</sup>p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,006  
<sup>#</sup>p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,002  
<sup>##</sup>p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,001  
<sup>###</sup>wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy r=0,5 (95% CI: -10,99; 0,41), dla r=0,3 (95% CI: -12,00; 1,42)  
<sup>&</sup>wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy r=0,5 (95% CI: -8,42; 0,18), dla r=0,3 (95% CI: -9,15; 0,91)  
 ~wartości SD obliczone z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.7. Zaburzenia funkcji poznawczych

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ciągu 2 lat między grupami w zaburzeniach funkcji poznawczych ocenianych w skali MMSE, analizowanych w badaniu *Di Rosa 2003*. Ponadto, otrzymane wyniki nie wskazywały na otępienie (nie spadły poniżej 25 punktów).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 19.**  
Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD) <sup>^</sup>	N	Średnia (SD) <sup>^</sup>	N		
Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt]							
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	-0,20 (1,52)	10	-0,30 (1,41)	17	0,10 (-1,06; 1,26)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

<sup>^</sup>wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.8. Objawy neuropsychiatryczne

Podobnie jak w przypadku oceny funkcji poznawczych, tak ocena objawów neuropsychiatrycznych analizowana w badaniu *Di Rosa 2003* wskazuje największą redukcję objawów w skali BPRS w grupie badanej. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie w pierwszym i drugim roku badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS [pkt]</b>							
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	-2,00 (5,45)	12	-1,00 (5,23)	18	-1,00 (-4,92; 2,92)	NIE
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	-1,50 (5,20)	10	0,00 (5,22)	17	-1,50 (-5,57; 2,57)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.9. Depresja

W pierwszym i drugim roku obserwacji w badaniu *Di Rosa 2003* wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy APO-CSI + OTD w zmniejszeniu nasilenia depresji w skali BDI. Różnica między grupami wynosiła od 12 do 13 punktów i można ją uznać za klinicznie istotną. Ponadto, w grupie badanej zmiana wyniku względem wartości początkowych była istotna klinicznie w pierwszym i drugim roku obserwacji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI [pkt]</b>							
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	-11,00 (4,58)*	12	1,00 (1,98)	18	-12,00 (-14,75; -9,25)	<b>TAK</b>
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	-12,00 (4,40)	10	1,00 (1,95)	17	-13,00 (-15,88; -10,12)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,001

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.9.10. Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych

W obu badaniach włączonych do analizy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych na korzyść APO-CSI + OTD w porównaniu z OTD. Różnice między grupami wynosiły od 525 mg/d. (badanie *Di Rosa 2003*) oraz ok. 745 mg/d. (LDE; badanie *EUROPAR 2011*) w pierwszym roku do 550 mg/d. w drugim roku obserwacji.

Różnice były statystycznie istotne w każdej z grup także w odniesieniu do wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana dawki L-DOPY [mg/d.]</b>							
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	-425 (175,29)*^	12	100 (189,29)*	18	-525,00 (-657,22; -392,78)	<b>TAK</b>
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	-410 (175,01)*^	10	140 (190,06)*	17	-550,00 (-691,17; -408,83)	<b>TAK</b>
<b>Zmiana dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg/d.]</b>							
<i>EUROPAR 2011 (Martinez-Martin 2011)</i>	średnia (SD): 12,5 (11,5)	-619,06 (299,79)**	17	126,36 (281,90)***	17	-745,42 (-941,04; -549,80)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p < 0,01$

\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p < 0,0001$

\*\*\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p = 0,001$

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.10. Ocena bezpieczeństwa APO-CSI względem OTD

Analiza bezpieczeństwa APO-CSI + OTD względem OTD została przeprowadzona na podstawie badania *Di Rosa 2003* (publikacje *Di Rosa 2003* i *Morgante 2004*) względem punktów końcowych takich jak:

- ⊗ zgony;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Okres obserwacji wynosił od 12 mies. w publikacji *Di Rosa 2003*, przez około 12,5 mies. w badaniu *EUROPAR 2011* aż po 24 mies. w publikacji *Morgante 2004*.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

#### 3.10.1. Zgony

Dane dotyczące częstości występowania zgonów wykazały, że tylko u 1 chorego z grupy badanej odnotowano zgon, który nastąpił po 18 miesiącach od rozpoczęcia udziału w badaniu w wyniku powikłań złamania szyjki kości udowej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgony</b>										
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24	Ogółem, niezależnie od przyczyny	1 (8,3)*	12	0 (0,0)	18	12,18 (0,22; 665,65)	0,08 (-0,10; 0,27)	n/d	NIE
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12		0 (0,0)	12	0 (0,0)	18	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,13; 0,13)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*chory zmarł po 18 miesiącach od rozpoczęcia udziału w badaniu w wyniku powikłań złamania szyjki kości udowej

### 3.10.2. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym, które zaobserwowano zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku obserwacji w badaniu *Di Rosa 2003* były guzki skórne w miejscu iniekcji występujące znamienne statystycznie częściej w grupie badanej (u ok. 42% chorych w pierwszym roku i u wszystkich chorych w drugim roku badania w grupie badanej oraz u żadnego z chorych w grupie OTD), co zdaje się być oczywiste biorąc pod uwagę drogę podania obu leków (infuzja vs leczenie doustne).

Ponadto, w pierwszym i drugim roku badania zaobserwowano występowanie nudności w grupie leczonej APO-CSI + OTD, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	Nudności	1 (8,3)	12	0 (0,0)	18	12,18 (0,22; 665,65)	0,08 (-0,10; 0,27)	n/d	NIE
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24		1 (10,0)	10	0 (0,0)	17	14,88 (0,26; 861,53)	0,10 (-0,12; 0,32)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
<i>Di Rosa 2003 (Di Rosa 2003)</i>	12	Guzki skórne w miejscu iniekcji	5 (41,7)	12	0 (0,0)	18	18,17 (2,65; 124,84)	0,42 (0,14; 0,69)	2 (1; 7)	<b>TAK</b>
<i>Di Rosa 2003 (Morgante 2004)</i>	24		10 (100,0)	10	0 (0,0)	17	62,14 (12,71; 303,89)	1,00 (0,86; 1,14)	1 (0; 1)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.11. Ocena skuteczności APO-CSI względem DBS + OTD

Skuteczność terapii APO-CSI względem DBS oceniono na podstawie badań *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacja *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*) oraz *Elia 2012* względem punktów końcowych takich jak:

- ⊗ stany *off* (czas trwania oraz częstość występowania);
- ⊗ stany *on* (czas trwania oraz częstość występowania);
- ⊗ funkcje ruchowe w skali UPDRS-III oraz w teście *Hand Tapping*;
- ⊗ dyskinezy (nasilenie w skali AIMS, czas trwania, niesprawność związana z dyskinezami, zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez (AIMS, UPDRS-32 i 33));
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI;
- ⊗ nasilenie depresji w skali BDI oraz HDRS-17;
- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE;
- ⊗ zaburzenia funkcji płata czołowego (test Stroopa – interferencja, test TMT B, test fluencji słownej);
- ⊗ zaburzenia pamięci (ocena w testach RAVLT, CVLT oraz CORSI);
- ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej (testu Stroopa – kolory, kolory/słowa, test TMT A);
- ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej (test JLO);
- ⊗ dawkowanie leków przeciwparkinsonowych.

Dane analizowano dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy (badanie *Alegret 2004*), 12 miesięcy (publikacje *De Gaspari 2006* i *Antonini 2010* oraz badanie *Alegret 2004*) oraz 60 miesięcy (publikacja *Antonini 2010*).

W retrospektywnym badaniu *Elia 2012*, wzięli udział chorzy leczeni jedną z analizowanych terapii (w tym APO-CSI + OTD lub DBS + OTD) przez okres co najmniej 12 miesięcy. Oceny leczenia dokonywano w trakcie 2-dniowej obserwacji chorych. Ze względu na brak określenia przez autorów badania dokładnego czasu obserwacji (oceny skuteczności i bezpieczeństwa dokonywano także w trakcie leczenia, podczas optymalizacji dawki / parametrów DBS), za okres obserwacji przyjęto czas  $\geq 12$  miesięcy, gdyż taki okres był zdefiniowany jako kryterium włączenia chorych do badania.



---

W niniejszej analizie dla badania *Elia 2012* zestawiono jedynie wyniki końcowe, uzyskane w jednym punkcie czasowym, gdyż w publikacji nie uwzględniono wartości początkowych oraz zmian względem tych wartości.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **3.11.1. Stany off**

#### **3.11.1.1. Czas trwania stanów off**

W rocznym okresie obserwacji zmiana czasu trwania stanów *off*, oceniana na podstawie badania *De Gaspari 2006*, uległa skróceniu o wartość istotną klinicznie w obu grupach, przy czym odnotowana zmiana była średnio o 0,9 godziny większa w grupie DBS, niż w grupie APO-CSI. Różnica ta była istotna statystycznie.

Dla tego samego okresu obserwacji, w badaniu *Alegret 2004* zaobserwowano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* względem wartości początkowych w obu grupach. Ze względu na brak danych niemożliwe było jednak obliczenie różnicy między grupami.

W badaniu *De Gaspari 2006*, w 5-letnim okresie obserwacji, czas trwania stanów *off* w skali UPDRS-39 uległ skróceniu w obu badanych grupach, odpowiednio o 49% w grupie APO-CSI oraz 91% w grupie DBS. Niemożliwe było określenie istotności statystycznej dla zaobserwowanej różnicy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 25.**  
**Zmiana w czasie trwania stanów off**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana w czasie trwania stanów off [godz./d.]</b>							
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	-1,4 (0,54)**^	13	-2,3 (0,66)**^	12	0,90 (0,43; 1,37)	<b>TAK</b>
<i>Alegret 2004</i>		b/d (b/d)*	7	b/d (b/d)*	9	b/d (b/d)	b/d
<b>Procentowa zmiana w czasie trwania stanów off w skali UPDRS-39 [pkt]</b>							
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	-49,0 (b/d)	12	-91,0 (b/d)**	12	42,0 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p=0,002

\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,001

\*\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,05

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.11.1.2. Występowanie stanów off

Różnica w dziennej liczbie stanów off zaobserwowana w 12. miesiącu badania *Elia 2012* była istotnie statystycznie na korzyść grupy DBS (MD=11,10 (95% CI: 3,87; 18,33)).

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania stanów off**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Dzienna liczba stanów off – wynik końcowy</b>							
<i>Elia 2012</i>	≥12	17,8 (6,32)*	10	6,7 (9,80)*	10	11,10 (3,87; 18,33)	<b>TAK</b>
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*) dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 2,0 i 3,1

Znamienną statystycznie różnicę na korzyść grupy DBS zaobserwowano również w odniesieniu do całkowitego zniesienia stanów off, ocenianych w 5-letnim okresie obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006*. Zdarzenie to wystąpiło u 25% chorych z grupy APO-CSI oraz około 67% chorych z grupy DBS.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**

**Częstość występowania całkowitego zniesienia stanów off**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Całkowite zniesienie stanów off – wynik 0 w skali UPDRS-39									
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	3 (25,0)	12	8 (66,7)	12	0,17 (0,03; 0,98)	-0,42 (-0,78; -0,05)	2 (1; 20)	<b>TAK</b>
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

### 3.11.2. Stany on

#### 3.11.2.1. Czas trwania stanów on

W obu grupach zaobserwowano wydłużenie czasu trwania stanów on w ciągu roku o 63% w grupie APO-CSI oraz 43% w grupie DBS. Niemożliwe było obliczenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 28.**

**Zmiana w czasie trwania stanów on**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa zmiana w czasie trwania stanów on [godz./d.]							
<i>Alegret 2004</i>	12	63,0 (b/d)	7	43,0 (b/d)	10	20,0 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

#### 3.11.2.2. Występowanie stanów on

W badaniu *Elia 2012* stwierdzono znamienne statystycznie różnicę między grupami dla otrzymanych w 12. miesiącu wyników dotyczących częstości występowania stanów on. Średnia dzienna liczba stanów on bez dyskinez była istotnie niższa w grupie APO-CSI w porównaniu z grupą DBS (MD=-14,30 (95% CI: -21,15; -7,45)).

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast w odniesieniu do dziennej liczby stanów on z nieuciążliwymi dyskinezami, a dla liczby stanów on z uciążliwymi dyskinezami niemożliwe było określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami, jednak wartości w obydwu grupach były zbliżone.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania stanów *on***

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Częstość występowania stanów <i>on</i> – wynik końcowy</b>								
<i>Elia 2012</i>	≥12	Dzienna liczba stanów <i>on</i> bez dyskinez	3,3 (4,43)*	10	17,6 (10,12)*	10	-14,30 (-21,15; -7,45)	TAK
		Dzienna liczba stanów <i>on</i> z nieuciążliwymi dyskinezami	3,6 (5,38)**	10	0,7 (1,58)**	10	2,90 (-0,58; 6,38)	NIE
		Dzienna liczba stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami	0,1 (0,32)***	10	0,0 (b/d)	10	0,1 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 1,4 i 3,2

\*\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 1,7 i 0,5

\*\*\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej, który wynosił 0,1

### 3.11.3. Funkcje ruchowe

#### 3.11.3.1. Ocena w skali UPDRS-III

Na podstawie badania *De Gaspari 2006*, dla rocznego okresu obserwacji, stwierdzono istotną statystycznie (MD=18,60 (95% CI: 12,67; 24,53)) różnicę między grupami na korzyść DBS dla oceny funkcji ruchowych w skali UPDRS-III przed przyjęciem leków (ang. *off score*). Wynik ten należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż w grupie DBS pomiaru dokonywano przy włączonym stymulatorze, a w grupie APO-CSI + OTD – przed przyjęciem dziennej dawki APO. Wyniki oceny dokonywanej po rozpoczęciu leczenia (UPDRS-III *on score*) nie różniły się istotnie pomiędzy APO-CSI a DBS, ani w pierwszym, ani w piątym roku obserwacji. Ponadto, istotną klinicznie zmianę wyniku zaobserwowano w grupie APO-CSI + OTD po 60 miesiącach obserwacji (wynik *on score*), a dla grupy DBS po roku obserwacji (wynik *on* i *off score*).

W badaniu *Alegret 2004* porównywano pomiędzy grupami najgorszy wynik w skali UPDRS-III przed przyjęciem leków. Wynik w większej mierze obniżył się w grupie DBS w porównaniu

z grupą APO-CSI, niemniej jednak niemożliwe było obliczenie istotności statystycznej dla uzyskanych różnic.

Wszystkie dokonane w badaniu *Elia 2012* porównania końcowych wyników oceny w skali UPDRS-III w 12. miesiącu obserwacji były istotne statystycznie na korzyść DBS. Jedynie wynik przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (ang. *off score*) według autorów publikacji *Elia 2012* nie był istotny statystycznie. Wyniki przed i po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej był odpowiednio o 18,40 i 23,40 punktów niższe w grupie DBS niż w grupie APO-CSI. Podobnie, najlepszy wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej oraz wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i po dawce L-DOPY były o 20 punktów niższe w grupie DBS.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 30.**  
**Zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III [pkt]								
<i>Alegret 2004</i>	12	Najgorszy wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	-53,0 (b/d)	7	-58,0 (b/d)	9	5,0 (b/d)	b/d
Zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III [pkt]								
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	0,8 (5,7) <sup>&amp;</sup>	13	-17,8 (8,94) <sup>***&amp;</sup>	12	18,60 (12,67; 24,53)	TAK
		Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	-0,25 (10,69) <sup>&amp;</sup>	13	-2,9 (4,85) <sup>***&amp;</sup>	12	2,65 (-3,78; 9,08)	NIE
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	-3,3 (9,68) <sup>&amp;</sup>	12	0,8 (5,66) <sup>&amp;</sup>	12	-4,10 (-10,44; 2,24)	NIE
Ocena funkcji ruchowych w skali UPDRS-III [pkt] – wynik końcowy								
<i>Elia 2012</i>	≥12	Wynik przed rozpoczęciem dziennej terapii ciągłej (ang. <i>off score</i> )	47,8 (16,44) <sup>^^</sup>	10	29,4 (10,75) <sup>^^</sup>	10	18,40 (6,23; 30,57) <sup>*</sup>	TAK
		Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> )	44,4 (14,55) <sup>^^^</sup>	10	21,0 (7,59) <sup>^^^</sup>	10	23,40 (13,23; 33,57)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Najlepszy wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> )	36,9 (13,60) <sup>#</sup>	10	16,9 (6,64) <sup>#</sup>	10	20,00 (10,62; 29,38)	TAK; p<0,01 <sup>^</sup>
		Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> ) i po dawce L-DOPY	35,6 (18,66) <sup>##</sup>	10	15,6 (6,96) <sup>##</sup>	10	20,00 (7,66; 32,34)	TAK
<b>GRADE: jakość danych: badanie Alegret 2004 oraz De Gaspari 2006 – niska; badanie Elia 2012 – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*rozbieżność z wynikami z publikacji *Elia 2012*; wyniki w publikacji wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy

\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,003; wynik uzyskany przy włączonym stymulatorze

\*\*\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

<sup>^</sup>dane wg publikacji *Elia 2012*

<sup>^</sup>SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 5,2 i 3,4

<sup>^^</sup>SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 4,6 i 2,4

<sup>#</sup>SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 4,3 i 2,1

<sup>##</sup>SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 5,9 i 2,2

&wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.11.3.2. Ocena w teście *Hand Tapping*

W 12. miesiącu obserwacji w badaniu *Elia 2012* wykazano istotność statystyczną dla różnicy między grupami na korzyść DBS w odniesieniu do oceny funkcji ruchowych w teście *Hand Tapping* – wynik po rozpoczęciu leczenia (MD=-17,20 (95%CI: -27,69; -6,71)) oraz wynik po rozpoczęciu leczenia i podaniu L-DOPY (MD=-13,70 (95% CI: -24,36; 3,04)).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 31.**  
**Wynik oceny funkcji ruchowych w teście *Hand Tapping***

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Ocena funkcji ruchowych w teście <i>Hand Tapping</i> [liczba uderzeń] – wynik końcowy</b>								
<i>Elia 2012</i>	≥12	Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> )	31,7 (14,23)*	10	48,9 (9,17)*	10	-17,20 (-27,69; -6,71)	TAK
		Wynik po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> ) i po dawce L-DOPY	39,1 (14,55)**	10	52,8 (9,17)**	10	-13,70 (-24,36; -3,04)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 4,5 i 2,9

\*\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 4,6 i 2,9

Zarówno czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej jak i po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej i podaniu dawki L-DOPY był krótszy w grupie DBS w porównaniu z APO-CSI, wyniki te nie są jednak istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Czas do wystąpienia najlepszego wyniku w teście *Hand Tapping***

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Czas do wystąpienia najlepszego wyniku w teście <i>Hand Tapping</i> [min] – wynik końcowy</b>								
<i>Elia 2012</i>	≥12	Czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> )	199,5 (207,8)*	10	186,0 (168,23)*	10	13,50 (-152,21; 179,21)	NIE
		Czas do wystąpienia najlepszego wyniku po rozpoczęciu dziennej terapii ciągłej (ang. <i>on score</i> ) i po dawce L-DOPY	196,7 (102,77)**	10	159,0 (56,60)**	10	37,70 (-35,02; 110,42)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 65,7 i 53,2

\*\*SD obliczono na podstawie podanych w publikacji *Elia 2012* wartości SE dla grupy badanej i kontrolnej, które wynosiły odpowiednio: 32,5 i 17,9

### 3.11.4. Dyskinezy

#### 3.11.4.1. Nasilenie dyskinez

W rocznym okresie obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* zaobserwowano poprawę wyników w skali AIMS względem wartości początkowych, z istotną statystycznie różnicą średnich zmian między grupami na korzyść DBS (średnio o 8,60 punktów).

W badaniu *Alegret 2004* niemożliwe było obliczenie różnicy między grupami, jednak wykazano, że zmiana wyniku względem wartości początkowych po roku terapii była istotna statystycznie tylko w grupie DBS (p-wartość=0,012).

Nasilenie dyskinez w skali AIMS oceniano również w badaniu *Elia 2012*. Różnica końcowych wyników nasilenia dyskinez bez porannej dawki L-DOPY, w 12. miesiącu obserwacji, nie była istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami. W ocenie przeprowadzonej po podaniu porannej dawki L-DOPY wynik w grupie DBS był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie APO-CSI (p-wartość<0,05).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
**Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS [pkt]</b>								
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	Ogółem	0,3 (2,10) <sup>&amp;</sup>	13	-8,3 (2,20) <sup>&amp;</sup>	12	8,60 (6,91; 10,29)	<b>TAK</b>
<i>Alegret 2004</i>			b/d (b/d) <sup>**</sup>	7	b/d (b/d) <sup>***</sup>	9	b/d (b/d)	b/d
<b>Nasilenie dyskinez w skali AIMS [pkt] – wynik końcowy</b>								
<i>Elia 2012</i>	≥12	Nasilenie dyskinez bez porannej dawki L-DOPY	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	NIE*
		Nasilenie dyskinez po porannej dawce L-DOPY	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	10	b/d (b/d)	<b>TAK;</b> p<0,05*
<b>GRADE: jakość danych: badania <i>Alegret 2004</i> oraz <i>De Gaspari 2006</i> – niska; badanie <i>Elia 2012</i> – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								



\*dane podane przez autorów publikacji *Elia 2012*

\*\*wg autorów badania różnica względem wartości początkowych była nieistotna statystycznie

\*\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych wynosiła  $p=0,012$

^p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p<0,001$

§wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.11.4.2. Czas trwania dyskinez

W badaniu *Alegret 2004* w rocznym okresie obserwacji odnotowano obniżenie czasu trwania dyskinez o 62% w grupie DBS, natomiast w grupie APO-CSI nie podano informacji o procentowej redukcji, jednak nie odnotowano zmiany istotnej statystycznie dla różnicy względem wartości początkowych.

W badaniu *De Gaspari 2006*, zarówno w pierwszym, jak i w piątym roku obserwacji także zaobserwowano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania dyskinez względem wartości początkowych w grupie DBS ( $p$ -wartość $<0,05$ ) o odpowiednio 100% i 67,5%. Zmiany te w grupie APO-CSI nie były istotne statystycznie.

W żadnym z badań niemożliwe było obliczenie istotności statystycznej dla różnic między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 34.**  
**Zmiana w czasie trwania dyskinez**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Procentowa zmiana w czasie trwania dyskinez [%]</b>								
<i>Alegret 2004</i>	12	Dzienny czas trwania dyskinez	b/d (b/d)*	7	-62,0 (b/d)	9	b/d (b/d)	b/d
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>		Czas trwania dyskinez w skali UPDRS-32	0,0 (b/d)*	13	-100,0 (b/d)**	12	100,0 (b/d)	b/d
			6,0 (b/d)*	12	-67,5 (b/d)**	12	61,5 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wg autorów badania różnica względem wartości początkowych była nieistotna statystycznie

\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p<0,05$

### 3.11.4.3. niesprawność związana z dyskinezami

W badaniu *De Gaspari 2006* w ciągu roku i 5 lat obserwacji odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie niesprawności związanej z dyskinezami w grupie DBS względem wartości początkowych (p-wartość<0,05).

Zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Zmiana w niesprawności związanej z dyskinezami w skali UPDRS-33**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa zmiana w niesprawności związanej z dyskinezami w skali UPDRS-33 [pkt]							
<i>De Gaspari 2006</i> ( <i>Antonini 2010</i> )	12	-10,0 (b/d)	13	-88,0 (b/d)*	12	78,0 (b/d)	b/d
	60	-5,0 (b/d)	12	-72,5 (b/d)*	12	67,5 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,05

### 3.11.4.4. Zmiana wyniku w skalach oceny dyskinez

Po rocznej obserwacji w badaniu *Alegret 2004* poprawa wyniku w skali AIMS wystąpiła u około 43% chorych z grupy APO-CSI. Jednakże, u tej samej liczby chorych zaobserwowano pogorszenie wyniku. Brak zmian odnotowano u około 14% chorych z grupy APO-CSI. Nie podano danych dotyczących zmian w ocenie dyskinez dla grupy DBS, przez co niemożliwa była ocena istotności statystycznej dla różnic między grupami.

Całkowite ustąpienie dyskinez, po 5 latach obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006*, w skali UPDRS-32 i -33 zaobserwowano u połowy chorych z grupy DBS. Nie wiadomo u jakiego odsetka chorych z grupy APO-CSI dyskinezy ustąpiły.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania zmian wyniku w skalach oceny dyskinez**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmiana oceny dyskinez w skali AIMS										
<i>Alegret 2004</i>	12	Poprawa	3 (42,9)	7	b/d (b/d)	9	b/d	b/d	n/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Brak zmian	1 (14,3)	7	b/d (b/d)	9	b/d	b/d	n/d	b/d
		Pogorszenie	3 (42,9)	7	b/d (b/d)	9	b/d	b/d	n/d	b/d
<b>Zmiana oceny dyskinez w skali UPDRS-32 i UPDRS-33</b>										
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	Całkowite ustąpienie dyskinez (wynik 0)	b/d (b/d)	12	6 (50,0)	12	b/d	b/d	n/d	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.11.5. Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych oceniano w skali MMSE w badaniu *Alegret 2004* w ciągu 6 i 12 miesięcy obserwacji oraz w badaniu *De Gaspari 2006* w 12- i 60-miesięcznym czasie obserwacji.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy leczonej DBS wykazano po roku obserwacji w badaniu *Alegret 2004* oraz w metaanalizie badań *Alegret 2004* i *De Gaspari 2006*. Obserwowane pogorszenie w grupie APO-CSI było jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie (nie spadły poniżej 25 punktów, czyli wartości granicznej w skali MMSE dla stanu otępienia). Nie była to również zmiana trwała, o czym świadczy brak różnic pomiędzy grupami w obserwacji 5-letniej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 37.**  
**Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt]</b>							
<i>Alegret 2004</i>	6	-1,00 (1,45)	7	0,11 (1,62)	9	-1,11 (-2,62; 0,40)	NIE
	12	-0,72 (1,29)	7	0,74 (1,27)	9	-1,46 (-2,73; -0,19)^^	<b>TAK</b>
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	-0,74 (3,20)*	13	0,58 (1,21)*	12	-1,32 (-3,19; 0,55)	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>Alegret 2004</i> i <i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>		n/d	20	n/d	21	-1,42 (-2,46; -0,37)	<b>TAK</b>

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	0,00 (1,41)	8	0,00 (1,41)	12	0,00 (-1,26; 1,26)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

^^wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy  $r=0,5$  (95% CI: -3,22; 0,30), dla  $r=0,3$  (95% CI: -3,53; 0,61)

### 3.11.6. Objawy neuropsychiatryczne

W badaniu *De Gaspari 2006* zarówno w pierwszym, jak i w piątym roku obserwacji stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie oceny objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI u chorych leczonych DBS. Obliczona różnica średnich zmian APO-CSI vs DBS jest istotna statystycznie dla pierwszego roku obserwacji, na korzyść APO-CSI oraz nie jest znamieną statystycznie dla wyników po 5. roku obserwacji. Klinicznie istotne pogorszenie wyników względem wartości początkowych zaobserwowano dla grupy DBS w pierwszym roku obserwacji.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 38.**  
**Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI [pkt]</b>							
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	0,84 (10,02)**	13	11,58 (7,11)*	12	-10,74 (-17,51; -3,97)^^	<b>TAK</b>
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	2,00 (9,92)	8	7,00 (7,94)*	12	-5,00 (-13,21; 3,21)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p<0,05$

\*\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

^^wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy  $r=0,3$  (95% CI: -21,71; 0,23)

### 3.11.7. Depresja

Istotne statystycznie różnice między grupami stwierdzono na podstawie wyników z badania *De Gaspari 2006* po roku i 5 latach okresu obserwacji w odniesieniu do nasilenia depresji

w skali HDRS-17, na korzyść APO-CSI (po roku: MD=-4,71 (95% CI: -8,1; -1,4), po 5 latach: MD=-6,0 (95% CI: -10,39; -1,61)).

Brak znamienych statystycznie różnic między grupami, zarówno w pół rocznym jak i rocznym okresie obserwacji, odnotowano natomiast w badaniu *Alegret 2004* w odniesieniu do nasilenia depresji w skali BDI. Wynik po 6 miesiącach leczenia dla grupy DBS wskazuje na istotną klinicznie zmianę względem wartości początkowej, natomiast po roku terapii była bliska istotności klinicznej (za najmniejszą rzeczywistą różnicę (najmniejsza zmiana, która wskazuje rzeczywistą (kliniczną) zmianę) w skali BDI można uznać wynik 3,3 punkty).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39.**  
**Zmiana w nasileniu depresji**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI [pkt]</b>							
<i>Alegret 2004</i>	6	0,86 (8,11)	7	-4,00 (8,12)	9	4,86 (-3,15; 12,87)	NIE
	12	1,29 (8,05)	7	-2,00 (7,80)	9	3,29 (-4,55; 11,13)	NIE
<b>Zmiana w nasileniu depresji w skali HDRS-17 [pkt]</b>							
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	-2,54 (4,87)*	13	2,17 (3,65)*	12	-4,71 (-8,07; -1,35)^^	TAK
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	-3,00 (5,96)	8	3,00 (2,65)	12	-6,00 (-10,39; -1,61)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

^^wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy  $r=0,3$  (95% CI: -9,90; 0,48)

### 3.11.8. Zaburzenia funkcji płata czołowego

W badaniu *Alegret 2004* w 6-miesięcznym okresie obserwacji wykazano znamienne statystycznie pogorszenie wyniku testu fluencji słownej w grupie DBS względem wartości początkowych, czego nie zaobserwowano w grupie APO-CSI. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami wykazano także w odniesieniu do testu Stroopa – interferencja.

Znamienny statystycznie wynik otrzymano wyłącznie dla różnic między grupami w odniesieniu do testu TMT B w 6-miesięcznym okresie obserwacji na korzyść DBS (MD=75,35 (95%CI: 2,67; 148,03)).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 40.**  
**Zmiana w zaburzeniach funkcji płata czołowego**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w zaburzeniach funkcji płata czołowego [pkt]</b>								
<i>Alegret 2004</i>	6	Test Stroopa – interferencja	-25,59 (32,66)	7	-20,26 (35,33)	9	-5,33 (-38,77; 28,11)	NIE
	12		-29,60 (31,10)	7	-15,06 (34,33)	9	-14,54 (-46,69; 17,61)	NIE
	6	Test TMT B	74,50 (67,96)	7	-0,85 (80,24)	9	75,35 (2,67; 148,03)^^	<b>TAK</b>
	12		91,00 (112,14)	7	14,57 (99,02)	9	76,43 (-28,86; 181,72)	NIE
	6	Test fluencji słownej	1,86 (9,88)	7	-5,86 (5,20)*	9	7,72 (-0,35; 15,79)	NIE
	12		0,15 (8,84)	7	-3,86 (5,20)	9	4,01 (-3,37; 11,39)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych:  $p < 0,05$

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

^^wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy  $r = 0,5$  (95% CI: -26,53; 177,23), przy  $r = 0,3$  (95% CI: -44,88; 195,58)

### 3.11.9. Zaburzenia pamięci

W badaniu *Alegret 2004*, w którym zaburzenia pamięci oceniano za pomocą testu RAVLT, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno po 6 miesiącach, jak i po roku badania. W przypadku pozostałych wyników, ocenianych w rocznym i pięcioletnim okresie obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* niemożliwe było określenie istotności klinicznej zmian między grupami, gdyż wyniki testu CVLT i CORSI przedstawiono wyłącznie dla grupy APO-CSI. Autorzy publikacji nie odnotowali natomiast zmian względem wartości początkowych w grupie badanej po roku obserwacji.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Zmiana w zaburzeniach pamięci**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana w zaburzeniach pamięci [pkt]</b>								
<i>Alegret 2004</i>	6	Pamięć deklaratywna – wynik w teście RAVLT	3,71 (9,32)	7	-2,43 (7,18)^	9	6,14 (-2,21; 14,49)	NIE
	12		1,57 (6,70)	7	-1,86 (7,40)^	9	3,43 (-3,50; 10,36)	NIE
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	Pamięć słowna – wynik w teście CVLT	8,03 (14,56)*	13	b/d (b/d)	12	b/d	b/d
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60		9,00 (15,46)	8	b/d (b/d)	12	b/d	b/d
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna – wyniki w teście CORSI	-0,65 (1,02)*	13	b/d (b/d)	12	b/d	b/d
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60		0,00 (0,71)	8	b/d (b/d)	12	b/d	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*zmiana wyniku względem wartości początkowych nieistotna statystycznie

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.11.10. Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej

W półrocznym i rocznym okresie obserwacji, na podstawie badania *Alegret 2004*, stwierdzono istotne statystycznie pogorszenie sprawności wzrokowo-ruchowej u chorych w grupie DBS ( $p < 0,05$ ), nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w tym zakresie w grupie APO-CSI. Obliczona różnica średnich zmian pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, jednakże wyniki wskazują, że pogorszenie wyniku było większe w grupie DBS.

Nie odnotowano także znamienych statystycznie różnic między grupami odnośnie wyniku testu TMT A.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 42.**  
**Zmiana w zaburzeniach sprawności wzrokowo-ruchowej**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w zaburzeniach sprawności wzrokowo-ruchowej [pkt]</b>								
<i>Alegret 2004</i>	6	Test Stroopa – kolory, kolory/słowa	-2,67 (11,05)	7	-10,00 (5,39)*	9	7,33 (-1,58; 6,24)	NIE
	12		-3,00 (11,04)	7	-9,71 (5,37)*	9	6,71 (-2,19; 15,61)	NIE
	6	Test TMT A	-8,71 (51,21)	7	6,14 (36,54)	9	-14,85 (-59,67; 29,97)	NIE
	12		-9,14 (49,37)	7	-18,43 (36,45)	9	9,29 (-34,35; 52,93)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,05

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

### 3.11.11. Zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej

Na podstawie badania *Alegret 2004* stwierdzono, że w półrocznym i rocznym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian względem wartości początkowych ani różnic pomiędzy grupami APO-CSI i DBS w zakresie sprawności wzrokowo-przestrzennej. Wyniki wskazują jednak, że w przeciwieństwie do grupy DBS, w grupie badanej zaobserwowano poprawę sprawności wzrokowo-przestrzennej.

Szczegółowe zestawienie danych zawiera poniższa tabela.

**Tabela 43.**  
**Zmiana w zaburzeniach sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)^	N	Średnia (SD)^	N		
<b>Zmiana w zaburzeniach sprawności wzrokowo-przestrzennej w teście JLO</b>							
<i>Alegret 2004</i>	6	0,43 (5,48)	7	-2,29 (4,31)	9	2,72 (-2,22; 7,66)	NIE
	12	0,43 (5,43)	7	-2,58 (4,59)	9	3,01 (-2,01; 8,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

^wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości



### 3.11.12. Dawkowanie leków przeciwparkinsonowych

Znamienną statystycznie różnicę między grupami dla redukcji dawek leków przeciwparkinsonowych wykazano tylko w badaniu *De Gaspari 2006* po roku obserwacji. Zmiana ta była korzystna dla DBS w porównaniu z APO-CSI (MD=410,02 (95% CI: 32,56; 787,48)).

Zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowych, w rocznym okresie obserwacji, wykazano także w badaniu *Alegret 2004*. Zmiana ta była większa w grupie APO-CSI w porównaniu z grupą DBS, jednak na podstawie podanych informacji nie można było przeprowadzić oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W badaniu *Elia 2012* i *De Gaspari 2006* nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do zmiany dawki leków przeciwparkinsonowych w rocznym i 5-letnim okresie obserwacji.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 44.**  
**Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE)**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg/d.]</b>							
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	-195,98 (157,52) <sup>^&amp;</sup>	13	-606,00 (649,75) <sup>***&amp;</sup>	12	410,02 (32,56; 787,48) <sup>&amp;&amp;</sup>	<b>TAK</b>
<i>Alegret 2004</i>		-1024,00* (b/d)	7	-501,38* (b/d)	9	-522,62 (b/d)	b/d
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	-325 (369,30) <sup>***&amp;</sup>	12	-397,1 (295,95) <sup>***&amp;</sup>	12	72,10 (-195,66; 339,86)	NIE
<b>Dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg/d.] – wynik końcowy</b>							
<i>Elia 2012</i>	≥12	655,0 (569,21)	10	652,0 (355,76)	10	3,00 (-413,03; 419,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych: badanie <i>Alegret 2004</i> oraz <i>De Gaspari 2006</i> – niska; badanie <i>Elia 2012</i> – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*obliczono na podstawie zmian procentowych podanych przez autorów publikacji *Alegret 2004*

\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,003

\*\*\*p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,05

<sup>^</sup>p-wartość dla zmiany wyniku względem wartości początkowych: p<0,034

<sup>&</sup>wartości SD obliczono z wykorzystaniem metody imputacji brakujących wartości

<sup>&&</sup>wynik wrażliwy na zmianę współczynnika korelacji, przy r=0,5 (95% CI: -23,23; 843,27), przy r=0,3 (95% CI: -63,15; 883,19)

## 3.12. Ocena bezpieczeństwa APO-CSI względem DBS + OTD

Na podstawie badań *Alegret 2004*, *De Gaspari 2006* (publikacje *De Gaspari 2006* oraz *Antonini 2010*), a także *Elia 2012* oceniono następujące punkty końcowe związane z oceną bezpieczeństwa stosowania APO-CSI względem DBS + OTD:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Dane analizowano dla okresu obserwacji równego 6 mies. (badanie *Alegret 2004*), 12 mies. (publikacje *De Gaspari 2006* i *Antonini 2010* oraz badanie *Alegret 2004*) oraz 60 mies. (publikacja *Antonini 2010*).

W retrospektywnym badaniu *Elia 2012*, wzięli udział chorzy leczeni jedną z analizowanych terapii (w tym APO-CSI + OTD lub DBS + OTD) przez okres co najmniej 12 mies. Oceny leczenia dokonywano w trakcie 2-dniowej obserwacji chorych. Ze względu na brak określenia przez autorów badania dokładnego czasu obserwacji (oceny skuteczności i bezpieczeństwa dokonywano także w trakcie leczenia, podczas optymalizacji dawki / parametrów DBS), za okres obserwacji przyjęto czas  $\geq 12$  miesięcy, gdyż taki okres przyjęto jako kryterium włączenia chorych do badania. Ze względu na znaczną rozbieżność w okresie obserwacji między grupami (czas leczenia chorych z grupy APO-CSI + OTD wynosił 52,2 (SD: 20,5) mies., natomiast chorych z grupy DBS + OTD wynosił 21,9 (SD: 5,9) mies.) wyniki porównań należy traktować z ostrożnością oraz odstąpiono od obliczenia wartości NNT lub NNH

W niniejszej analizie dla badania *Elia 2012* zestawiono jedynie wyniki końcowe, uzyskane w jednym punkcie czasowym, gdyż w publikacji nie uwzględniono wartości początkowych oraz zmian względem tych wartości.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższych podrozdziałach

### 3.12.1. Zgony

Dane dotyczące występowania zgonów w ciągu 60 miesięcy obserwacji w badaniu *De Gaspari 2006* wskazują, że zgony obserwowano częściej w grupie badanej niż w grupie

kontrolnej (25% vs brak). Ich przyczyną był rak pęcherza moczowego, zapalenie płuc oraz niewydolność serca. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 45.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgony</b>										
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	Ogółem, niezależnie od przyczyny	3 (25,0)	12	0 (0,0)	12	8,94 (0,84; 95,48)	0,25 (-0,01; 0,51)	n/d	NIE
		Zgon spowodowany niewydolnością serca	1 (8,3)	12	0 (0,0)	12	7,39 (0,15; 372,38)	0,08 (-0,12; 0,29)	n/d	NIE
		Zgon spowodowany rakiem pęcherza moczowego	1 (8,3)	12	0 (0,0)	12	7,39 (0,15; 372,38)	0,08 (-0,12; 0,29)	n/d	NIE
		Zgon spowodowany zapaleniem płuc	1 (8,3)	12	0 (0,0)	12	7,39 (0,15; 372,38)	0,08 (-0,12; 0,29)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.12.2. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie analizowanych badań stwierdzono, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w czasie roku obserwacji były guzki skórne (o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), które zaobserwowano u 50% chorych z grupy badanej oraz u żadnego chorego z grupy DBS. Różnica między grupami była istotna statystycznie. U 20% chorych z grupy APO-CSI wystąpiła również ospałość/senność, której nie odnotowano u chorych z grupy DBS. Zaobserwowano także pojedyncze zdarzenia występujące w grupie badanej, takie jak halucynacje wzrokowe, czy obrzęki nóg. Z kolei w grupie DBS, w pierwszym roku badania występowały zachowania hipomaniakalne, łagodne niedociśnienie bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym oraz zdarzenia związane bezpośrednio z urządzeniem stosowanym w zabiegu DBS. Różnica między grupami w żadnym z nich nie była jednak znamienna statystycznie.

---

Podczas 5 lat badania istotnie statystycznie częściej w grupie DBS obserwowano apatię, lęk i depresję (33,3% chorych), których nie odnotowano w grupie badanej. Było to najczęściej występujące zdarzenie niepożądane zaobserwowane w tym okresie obserwacji. Ponadto, w obu grupach odnotowano pojedyncze przypadki występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Różnica między grupami w żadnym z nich nie była jednak znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
<i>Elia 2012</i>	≥12	Ospalność / senność	2 (20,0)	10	0 (0,0)	10	8,26 (0,48; 142,43)	0,20 (-0,08; 0,48)	n/d	NIE
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60		0 (0,0)	12	0 (0,0)	12	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
<i>Alegret 2004</i>	12	Halucynacje wzrokowe	1 (11,1)	9	0 (0,0)	9	7,39 (0,15; 372,38)	0,11 (-0,15; 0,37)	n/d	NIE
<i>Elia 2012</i>	≥12		1 (10,0)	10	0 (0,0)	10	7,39 (0,15; 372,38)	0,10 (-0,14; 0,34)	n/d	NIE
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	Apatia, lęk, depresja	0 (0,0)	12	4 (33,3)	12	0,10 (0,01; 0,82)	-0,33 (-0,61; -0,05)	NNT=4 (2; 20)	<b>TAK</b>
<i>De Gaspari 2006 (De Gaspari 2006)</i>	12	Zachowania hipomaniakalne	0 (0,0)	13	1 (8,3)	12	0,12 (0,003; 6,29)	-0,08 (-0,28; 0,12)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>Elia 2012</i>	≥12	Łagodne niedociśnienie bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym	0 (0,0)	10	1 (10,0)	10	0,14 (0,003; 6,82)	-0,10 (-0,34; 0,14)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<i>Elia 2012</i>	≥12	Guzki skórne (o nasileniu łagodnym do umiarkowanego)	5 (50,0)	10	0 (0,0)	10	12,60 (1,75; 90,59)	0,50 (0,18; 0,82)	n/d	<b>TAK</b>
<i>De Gaspari 2006 (Antonini 2010)</i>	60	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej / owrzodzenia guzków skórnych	2 (16,7)	12	0 (0,0)	12	8,09 (0,48; 137,69)	0,17 (-0,07; 0,41)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>Elia 2012</i>	≥12	Łagodne, samoistnie, obrzęki nóg	1 (10,0)	10	0 (0,0)	10	7,39 (0,15; 372,38)	0,10 (-0,14; 0,34)	n/d	NIE
		Pęknięcie elektrody DBS wymagające ponownej implantacji	0 (0,0)	10	1 (10,0)	10	0,14 (0,003; 6,82)	-0,10 (-0,34; 0,14)	n/d	NIE
<i>De Gaspari 2006</i>	60	Zakażenie komponentu urządzenia DBS	0 (0,0)	12	1 (8,3)	12	0,14 (0,003; 6,82)	-0,08 (-0,29; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		DBS + OTD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
(Antonini 2010)										
GRADE: jakość danych: badanie <i>Alegret 2004</i> oraz <i>De Gaspari 2006</i> – niska; badanie <i>Elia 2012</i> – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.13. Uzupełniająca ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI

W ramach uzupełniającej oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 14 badań (*Frankel 1990, Hughes 1993, Pietz 1998, Pinter 1998, Stocchi 2001, Manson 2002, Tyne 2004, Garcia-Ruiz 2008, Drapier 2012, Martinez-Martin 2015, Barbosa 2016, Borgemeester 2016, Drapier 2016, Kimber 2017*).

Wyniki z badań dla populacji ogółem i podgrupy chorych z przeciwwskazaniami do DBS (na podstawie badania *Drapier 2012*) zostały szczegółowo opisane w poniższych podrozdziałach.

Okres obserwacji różnił się w zależności od badania i wynosił od 6 (w badaniach *Drapier 2016* oraz *Martinez-Martin 2015*), nawet do >48 mies. (w badaniu *Borgemeester 2016*) i maksymalnie 120 mies. (badanie *Kimber 2017*).

#### 3.13.1. Ocena skuteczności APO-CSI w populacji ogólnej

Zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy, skuteczność analizowano względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia<sup>9</sup>.
- ⊗ czas trwania stanów *off*;
- ⊗ czas trwania stanów *on*;
- ⊗ ocena sprawności ruchowej w skali UPDRS-III;
- ⊗ ocena powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV;
- ⊗ nasilenie dyskinez<sup>9</sup>;
- ⊗ dawka leków przeciwparkinsonowych (także L-DOPY)<sup>9</sup>;

##### 3.13.1.1. Jakość życia

Jakość życia chorych na PD oceniono na podstawie badań *Martinez-Martin 2015* oraz *Drapier 2016*. Zarówno w przypadku oceny za pomocą skali PDQ-39, jak również skali

---

<sup>9</sup> nie uwzględniano danych dychotomicznych, gdyż w opinii analityków dane ciągłe stanowią wierniejsze odzwierciedlenie oddziaływania leku na analizowane punkty końcowe

PDQ-8 zaobserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji dla kategorii ogółem (od 11,4% dla oceny za pomocą skali PDQ-39, do 29,7% dla oceny za pomocą skali PDQ-8). W przypadku badania *Drapier 2016*, znamiennej statystycznie poprawę zaobserwowano także dla kategorii skali PDQ-39 takich jak: mobilność (poprawa o 9,9%), stan emocjonalny (poprawa o 9,5%), piętno choroby (poprawa o 14,6%) oraz dyskomfort somatyczny (poprawa o 11,4%). Jedyną kategorią, dla której zaobserwowano pogorszenie wyniku (o 4,3%) w skali PDQ-39 było funkcjonowanie poznawcze. Nie była to jednak zmiana istotna statystycznie.

Istotność kliniczną uzyskano dla wyniku w dla skali PDQ-8 oraz dla wyników w skali PDQ-39 dla następujących kategorii: ogółem, mobilność, piętno choroby, dyskomfort somatyczny. Natomiast dla kategorii stan emocjonalny wynik był na pograniczu istotności klinicznej (zmiana o 4,2 punkty świadczy o istotności klinicznej wyniku).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 47.**

**Zmiana w jakości życia – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej  $\geq 20$  chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI $\pm$ OTD			
			MD; zmiana [%]	N	IS	
<b>Zmiana w jakości życia</b>						
<i>Drapier 2016</i>	6	Ocena w skali PDQ-39 [pkt]	Ogółem	-4,7; -11,4*	100	<b>TAK;</b> p=0,0114
			Mobilność	-6,3; -9,9	100	<b>TAK;</b> p=0,0026
			Codzienna aktywność	-3; -5,9**	100	NIE; p=0,13
			Stan emocjonalny	-4; -9,5***	100	<b>TAK;</b> p=0,0241
			Piętno choroby	-5,8; -14,6	100	<b>TAK;</b> p=0,0019
			Wsparcie społeczne	0; 0,0^	100	NIE; p=0,99
			Funkcjonowanie poznawcze	1,4; 4,3^^	100	NIE; p=0,43
			Komunikacja	-2,5; -7,5	100	NIE; p=0,33
			Dyskomfort somatyczny	-5,5; -11,4	100	<b>TAK;</b> p=0,0165



Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy		APO-CSI ± OTD		
				MD; zmiana [%]	N	IS
Martinez-Martin 2015	6	Ocena w skali PDQ-8 [pkt]	Ogółem	-14,82; -29,7	43	<b>TAK;</b> p<0,0001
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*obliczona zmiana [%] różniła się nieznacznie od podanej przez autorów publikacji (-11,3%)

\*\*obliczona zmiana [%] różniła się nieznacznie od podanej przez autorów publikacji (-6,0%)

\*\*\*obliczona zmiana [%] różniła się nieznacznie od podanej przez autorów publikacji (-9,6%)

^obliczona zmiana [%] różniła się nieznacznie od podanej przez autorów publikacji (-0,2%)

^^obliczona zmiana [%] różniła się nieznacznie od podanej przez autorów publikacji (4,5%)

### 3.13.1.2. Funkcje i powikłania ruchowe

W odniesieniu do czasu trwania stanów *off*, na podstawie dostępnych badań wykazano, iż długotrwałe leczenie APO-CSI było związane ze zmniejszeniem łącznego czasu trwania stanów *off* o od około 36% w czasie 12 mies. do około 80% w czasie około 20 mies. względem wartości początkowej. Zmiana ta była istotna statystycznie w badaniach: *Frankel 1990, Hughes 1993, Pietz 1998, Garcia-Ruiz 2008* oraz *Drapier 2012*. W badaniu *Pinter 1998* nie oceniano istotności statystycznej tej zmiany. Ponadto, możliwe było określenie istotności klinicznej dla zmian wyników wyrażonych w godz./d. (badania *Frankel 1990, Hughes 1993, Pinter 1998, Garcia-Ruiz 2008*). Stwierdzono, że dla wszystkich takich wyników uzyskano znamienne klinicznie rezultaty (redukcja czasu trwania stanów *off* o co najmniej 1 godzinę).

W badaniach *Drapier 2012* oraz *Manson 2002* długotrwałe stosowanie APO-CSI wiązało się z wydłużeniem łącznego czasu trwania stanów *on*. Średni łączny czas trwania stanów *on* uległ wydłużeniu o 48-49% względem wartości początkowej. Opisywany efekt był istotny statystycznie w obu badaniach. Ponadto, w badaniu *Manson 2002* oceniono czas trwania stanów *on* w zależności od stosowania APO-CSI w mono- lub politerapii (z OTD). Wykazano, iż lepszy wynik uzyskano dla podgrupy leczonej APO-CSI w monoterapii (o około 17% w porównaniu do politerapii). Jednak w żadnej z podgrup nie była możliwa ocena istotności statystycznej odnotowanej zmiany.

Sprawność ruchowa w skali UPDRS-III oceniana na podstawie badań *Garcia-Ruiz 2008* przed podaniem leków (ang. *off score*) była istotnie statystycznie lepsza w odniesieniu do wartości początkowych o około 32% (zmiana wyniku istotna klinicznie). W przypadku oceny po podaniu leków (ang. *on score*) w badaniu *Drapier 2016*, zmiana wyniku była istotna statystycznie dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy, prowadząc do zmniejszenia

uzyskanych punktów o około 16%. W badaniu *Drapier 2016* istotną statystycznie i klinicznie zmianę wyniku zaobserwowano także w odniesieniu do wyniku ogółem dla wszystkich chorych (o około 19%) oraz w podgrupie chorych, którzy uzyskali MID (3 pkt) w skali ogólnego wrażenia klinicznego – poprawa (CGI-I, ang. *Clinical Global Impression Improvement*), gdzie wynik uległ redukcji o 4,7 pkt względem wartości początkowych. Znamienne statystycznie i klinicznie wyniki uzyskano również w badaniu *Martinez-Martin 2015* w odniesieniu do wyniku ogółem, gdzie rezultat ten był lepszy o około 43% w porównaniu z wartościami początkowymi. Wysoką zmianę wyniku (56%) odnotowano także dla podgrupy chorych poddanych testowi odpowiedzi na APO w badaniu *Kimber 2017*. Nie możliwa była jednak ocena istotności statystycznej tej zmiany.

Na podstawie badań *Drapier 2012*, *Martinez-Martin 2015* oraz *Drapier 2016* możliwa była analiza wyników dotyczących powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV. Wyniki istotne statystycznie uzyskano dla okresu obserwacji równego 6 miesięcy, gdzie rezultat był lepszy o około 31% (badanie *Drapier 2016*) i około 41% (badanie *Martinez-Martin 2015*) w odniesieniu do wartości początkowych, natomiast po 12-miesięcznym leczeniu APO-CSI wynik był lepszy o około 10% (zmiana nieistotna statystycznie). We wszystkich badaniach zmiany wyników ogółem były istotne klinicznie.

Oceniane w badaniach *Pietz 1998*, *Manson 2002*, *Garcia-Ruiz 2008* oraz *Drapier 2012* nasilenie dyskinez względem wartości początkowej zmniejszyło się we wszystkich badaniach od 13,5%, gdy nasilenie dyskinez oceniano częścią skali UPDRS-IV, do około 59% dla wyniku ogółem w podgrupie chorych leczonych APO-CSI w monoterapii. W badaniach *Manson 2002* i *Garcia-Ruiz 2008* zmiana była istotna statystycznie.

Dawka leków przeciwparkinsonowych u chorych ogółem uległa w okresie obserwacji zmniejszeniu od około 26% do około 47% w stosunku do wartości początkowych. Zmiana ta była istotna statystycznie w badaniu *Garcia-Ruiz 2008* oraz *Drapier 2012*. Jedynie w badaniu *Barbosa 2016* zaobserwowano wzrost dawki leków przeciwparkinsonowych ogółem (3,1%) oraz w podgrupie chorych z ICB (13,9%), jednak wzrost ten nie był istotny statystycznie. W badaniu *Barbosa 2016*, różnice zaobserwowano także w przypadku dawek doustnych/transdermalnych DA u chorych ogółem (spadek do 159,2 mg/d, p-wartość=0,01) i w podgrupie chorych z ICB (spadek o 94,3%). Były one znamienne statystycznie.

Dawka L-DOPY w okresie obserwacji uległa zmniejszeniu od 10% do około 79%. Zmiana ta była istotna statystycznie w badaniach *Pietz 1998*, *Stocchi 2001*, *Manson 2002*,

---

*Garcia-Ruiz 2008* oraz *Drapier 2016*, w badaniu *Frankel 1990* była nieistotna statystycznie, a w pozostałych badaniach brakuje informacji na ten temat.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 48.**

**Zmiany funkcji motorycznych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej  $\geq 20$  chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Punkt końcowy	Podgrupa	APO-CSI $\pm$ OTD		
				MD; zmiana [%]	N	IS
<b>Stany off</b>						
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Czas trwania stanów off [% okresu czuwania]	Ogółem	-25,0; -50,0	25	<b>TAK;</b> p<0,001
<i>Drapier 2012</i>	12			-8,6; -36,1	23	<b>TAK;</b> p=0,04
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)	Czas trwania stanów off [godz./d.]		-5,6; -58,9	22	<b>TAK;</b> p<0,05**
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)			-5,4; -54,6	21	<b>TAK;</b> p<0,01
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)			-5,28; -79,5	82	<b>TAK</b> p<0,0001
<i>Pinter 1998</i>	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)			Grupa I <sup>#</sup>	-5,8; -67,4	24
		Grupa II <sup>##</sup>	-6,0; -65,9	5	b/d	
<b>Stany on</b>						
<i>Drapier 2012</i>	12	Czas trwania stanów on [% okresu czuwania]	Ogółem	15,7; 48,0	23	<b>TAK;</b> p=0,004
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)		Ogółem	26,3; 49,0	64	<b>TAK;</b> p<0,005
			APO-CSI monoterapia	27,7; 50,4	45	b/d
			APO-CSI + OTD politerapia	17,6; 33,2	19	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Punkt końcowy	Podgrupa	APO-CSI ± OTD		
				MD; zmiana [%]	N	IS
<b>Sprawność ruchowa w skali UPDRS-III</b>						
<i>Martinez-Martin 2015</i>	6	Wynik ogółem [pkt]	Ogółem	-13,33; -43,3	43	<b>TAK;</b> p<0,0001
<i>Drapier 2016</i>	6			-3,3; -18,9	100	<b>TAK;</b> p<0,001
<i>Kimber 2017</i>	Maks. 120		Chorzy poddani testowi odpowiedzi na APO	b/d; -56,0	16	b/d
<i>Drapier 2016</i>	6		Chorzy, którzy uzyskali MID (3 pkt) w skali CGI-I	-4,7; b/d	28	<b>TAK###</b>
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> ) [pkt]	Ogółem	-13,66; -32,3	82	<b>TAK;</b> p<0,0001
<i>Drapier 2012</i>	12	Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> ) [pkt]		3,5; 19,1	23	NIE; p=0,08
<i>Drapier 2016</i>	6	Najlepszy wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> ) [pkt]		b/d; -16,3	100	<b>TAK;</b> p=0,0002
<b>Nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV</b>						
<i>Drapier 2012</i>	12	Wynik ogółem [pkt]	Ogółem	-0,8; -10,4	23	NIE; p=0,47
<i>Martinez-Martin 2015</i>	6			-4,09; -40,8	43	<b>TAK;</b> p<0,0001
<i>Drapier 2016</i>	6			Najlepszy wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> ) [pkt]	-2,7; -36,7	100
		b/d; -31,3			100	<b>TAK;</b> p<0,0001
<b>Nasilenie dyskinez</b>						
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Wynik ogółem [% pkt]	Ogółem	-0,41; -56,9	64	<b>TAK</b> p<0,005

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Punkt końcowy	Podgrupa	APO-CSI ± OTD		
				MD; zmiana [%]	N	IS
			APO-CSI monoterapia	-0,43; -58,9	45	<b>TAK;</b> p<0,005
			APO-CSI + OTD politerapia	-0,23; -31,9 <sup>§</sup>	19	<b>TAK;</b> p<0,05
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Wynik w skali Obeso [pkt]	Ogółem	-0,3; -13,6	25	b/d
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)	Nasilenie dyskinez oceniane częścią skali UPDRS^^ – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> ) [pkt]		-0,52; -31,1	82	<b>TAK;</b> p<0,0006
<i>Drapier 2012</i>	12	Nasilenie dyskinez oceniane częścią skali UPDRS-IV^ (ang. <i>dyskinesia score</i> ) [pkt]		-0,5; -13,5	23	NIE; p=0,58
<b>Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE)</b>						
<i>Barbosa 2016</i>	43	LDE [mg/d.]	Ogółem	173,18; 13,9	28	NIE; p=0,062
<i>Borgemeester 2016</i>	~28			-414; -47,4	125	b/d
<i>Tyne 2004</i>	25,1			-296; -26,8	66	b/d
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)			-604,9; -43,1	82	<b>TAK;</b> p<0,0001
<i>Drapier 2012</i>	12			-350,9; -25,6	23	<b>TAK;</b> p=0,0001
<i>Drapier 2016</i>	6			b/d; b/d	34	NIE***
<i>Barbosa 2016</i>	43		Grupa z ICB	42,93; 3,1	12	NIE; p=0,75
<i>Borgemeester</i>	34 (41)		Chorzy nietolerujący doustnych leków	-31,6; -7,0	8	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Punkt końcowy	Podgrupa	APO-CSI ± OTD		
				MD; zmiana [%]	N	IS
2016	33 (32)		dopaminergicznych			
			Chorzy z fluktuacjami ruchowymi	-435; -32,0	115	b/d
	Chorzy, leczeni APO-CSI ≤4 lat z powodu spadku efektywności		b/d; -15	31	b/d	
	Chorzy leczeni APO-CSI >4 lat		b/d; -43	30	b/d	
	Chorzy z niedociśnieniem ortostatycznym o ciężkim nasileniu		-450; -100,0	2	b/d	
Kimber 2017	Maks. 120	LDE [%]	Ogółem, po ustaleniu dawki APO-CSI	20,0; -22,7	36	b/d
			Chorzy uprzednio leczeni DA, po ustaleniu dawki APO-CSI	50,0; -40	13	b/d
Barbosa 2016	43	LDE-DA [mg/d.]	Ogółem	b/d; b/d	28	<b>TAK;</b> p=0,01
			Grupa z ICB	-178,15; -94,3	12	<b>TAK;</b> p=0,008
<b>Dawka L-DOPY</b>						
Stocchi 2001	60	Dawka L-DOPY ogółem [mg/d.]	Ogółem	333; -47,0	30	<b>TAK;</b> p<,0,0001
Pietz 1998	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)			-450; -50,0	25	<b>TAK;</b> p=0,003
Hughes 1993	36,5 (zakres: 12; 61)			155; 15,7	22	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Punkt końcowy	Podgrupa	APO-CSI ± OTD		
				MD; zmiana [%]	N	IS
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)			-590; -63,6	64	<b>TAK;</b> p<0,005
<i>Borgemeester 2016</i>	~28			-283; -27,0	118 <sup>^^</sup>	b/d
<i>Tyne 2004</i>	25,1			-197; -23,9	66	b/d
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)			-217; -21,9	21	NIE; p<0,1
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)			325,6; -32,9	82	<b>TAK;</b> p<0,0001
<i>Drapier 2016</i>	6			b/d; -24,0	119	<b>TAK;</b> p<0,0001
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)		APO-CSI monoterapia	-676; -79,2	45	<b>TAK;</b> p<0,005
			APO-CSI + OTD politerapia	-356; -32,7	19	b/d
			Chorzy niestosujący DA	-182; -19,0	42 <sup>^^</sup>	b/d
<i>Borgemeester 2016</i>	~28		Chorzy stosujący DA z VH <sup>&amp;&amp;</sup>	-114; -10,0	21	b/d
			Chorzy stosujący DA bez VH	-425; -39,0	55 <sup>^^</sup>	b/d
			Grupa I <sup>#</sup>	-192; -22,6	24	b/d
<i>Pinter 1998</i>	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)		Grupa II <sup>##</sup>	-235; -29,9	5	b/d

**GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*średnia (SD), chyba że zaznaczono inaczej

\*\*zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania *Hughes 2003*, można wnioskować, że różnica była istotna statystycznie przy p<0,05

\*\*\*dane podane przez autorów publikacji *Drapier 2016*



<sup>^</sup>punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 32, 33, 34, 35 skali UPDRS-IV

<sup>^^</sup>punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 1, 2, 29, 33 skali UPDRS

<sup>^^^</sup>w trakcie badania utracono 2 (1,7%) spośród 120 chorych z grupy, w tym 1 chorego spośród 43 chorych z grupy chorych niestosujących DA oraz 1 chorego spośród 56 chorych z grupy chorych stosujących DA bez VH

<sup>#</sup>grupa I – bez podwyższonej aktywności enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI

<sup>##</sup>grupa II – z podwyższoną aktywnością enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI

<sup>###</sup>istotność statystyczna określona na podstawie podanego przez autorów badania przedziału ufności (95% CI: -8,1; -1,3)

<sup>&</sup>zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania *Manson 2002*, średnia maksymalna redukcja dyskinez w przeliczeniu na 1 chorego wynosiła -64% (SD=30) w grupie leczonej APO-CSI w monoterapii oraz -30% (SD=33) w grupie APO-CSI + OTD w politerapii

<sup>&&</sup>ang. *visual hallucinations* – omamy wzrokowe

### 3.13.2. Ocena bezpieczeństwa w populacji ogólnej

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

W przypadku, gdy autorzy publikacji nie podali konkretnej liczby chorych, u których wystąpiło dane działanie/zdarzenie niepożądane, natomiast przedstawili wartości procentowe w postaci zaokrąglonej do jedności (np. 2% zamiast 2,4% lub 1,6%), obliczając liczbę chorych (n) przyjmowano wyższą wartość, co jest podejściem konserwatywnym.

#### 3.13.2.1. Zgony

Na podstawie badań *Hughes 1993*, *Manson 2002*, *Tyne 2004*, *Borgemeester 2016* oraz *Kimber 2017* oceniono częstość występowania zgonów. W badaniu *Borgemeester 2016*, *Hughes 1993* oraz *Manson 2002* odnotowano największą liczbę zgonów, wynoszącą odpowiednio 22,4%, 18,2% i 15,6% w okresie obserwacji równym około 32-37 miesięcy. W badaniu *Tyne 2004* zaobserwowano 8,4% zgonów w czasie 25,1 miesięcy. Z kolei, w najdłużej trwającym (maksymalnie 10 lat) badaniu *Kimber 2017* odnotowano tylko 2,8% zgonów. Żaden ze zgonów nie był związany z terapią.

Zestawienie danych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 49.**

**Częstość występowania zgonów – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej  $\geq 20$  chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	APO-CSI $\pm$ OTD	
			n (%)	N
<b>Zgony</b>				
<i>Borgemeester 2016</i>	~28	Zgony niezwiązane z leczeniem	28 (22,4)*	125
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)		10 (15,6)***	64
<i>Tyne 2004</i>	25,1		9 (8,4)	66
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)		4 (18,2)	22
<i>Kimber 2017</i>	Maks. 120		1 (2,8)**	36
<i>Tyne 2004</i>	25,1	Zgony związane z leczeniem	0,0 (0,0)	66
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

<sup>^</sup>Średnia (SD), chyba że zaznaczono inaczej

\*najczęstszą przyczyną zgonów było zachyłkowe zapalenie płuc i choroby sercowo-naczyniowe, ponadto zmarli byli znacząco starsi niż pozostali chorzy

\*\*zgon wystąpił u chorego po 49 mies. badania, uznano go za niezwiązany z leczeniem APO-CSI

\*\*\*przyczyną zgonu był nowotwór (u 3 chorych), zapalenie płuc (u 3 chorych) oraz zawał mięśnia sercowego (u 4 chorych)

### 3.13.2.2. Działania niepożądane

Na podstawie badania *Barbosa 2016*, dla okresu obserwacji równego 43 miesiące, stwierdzono, że działania niepożądane zaobserwowano u większości chorych (około 90% chorych). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem APO-CSI były guzki podskórne u ponad 50% chorych w badaniu *Borgemeester 2016* oraz guzki skórne w miejscu iniekcji, które zaobserwowano u wszystkich chorych z badania *Pinter 1998* oraz *Drapier 2012*.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**

**Częstość występowania działań niepożądanych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej ≥20 chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
<b>Działania niepożądane</b>					
<i>Barbosa 2016</i>	43	Ogółem	Dowolny	25 (89,3)	28
		≥2 działania niepożądane		16 (57,1)	28
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<i>Borgemeester 2016</i>	~28	Guzki podskórne	Dowolny	63 (50,4)	125
<i>Drapier 2012</i>	12	Martwica skóry		0 (0,0)	23
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>					
<i>Pinter 1998</i>	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)	Guzki skórne w miejscu iniekcji	Dowolny	29 (100,0)	29
<i>Drapier 2012</i>	12	Małe swędzące guzki w miejscu iniekcji		23 (100,0)	23
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

<sup>^</sup>Średnia (SD), chyba że zaznaczono inaczej

### 3.13.2.3. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (w ocenie badacza) ogółem analizowano na podstawie badania *Garcia-Ruiz 2008*. Zaobserwowano je u około 84% chorych.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany prawdopodobnie związanym z leczeniem były guzki skórne, które zaobserwowano u około 68% chorych, Miały one przede wszystkim łagodny stopień nasilenia.

Często obserwowano także ospałość/senność (u 29,3% chorych), zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej (u 19,5% chorych), halucynacje (u 18,3% chorych) oraz stan splątania (u 17,1% chorych). Większość zdarzeń miała łagodny stopień nasilenia.

U żadnego z chorych nie wystąpiła niedokrwistość hemolityczna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej  $\geq 20$  chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI $\pm$ OTD	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (w ocenie badacza)</b>					
Garcia-Ruiz 2008	19,93 (16,3)	Ogółem	Dowolny	69 (84,1)	82
		Inne niż zdarzenia z badania Garcia-Ruiz 2008 wymienione poniżej	Ciężki	6 (7,3)	82
			Umiarkowany	1 (1,2)	82
			Łagodny	1 (1,2)	82
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Garcia-Ruiz 2008	19,93 (16,3)	Niedokrwistość hemolityczna	Dowolny	0 (0,0)	82
			Ciężki	0 (0,0)	82
			Umiarkowany	0 (0,0)	82
			Łagodny	0 (0,0)	82
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
Garcia-Ruiz 2008	19,93 (16,3)	Stan splątania	Dowolny	14 (17,1)	82
			Ciężki	1 (1,2)	82
			Umiarkowany	5 (6,1)	82
			Łagodny	8 (9,8)	82
		Halucynacje	Dowolny	15 (18,3)	82
			Ciężki	0 (0,0)	82
			Umiarkowany	5 (6,1)	82
			Łagodny	10 (12,2)	82
		Nadpobudliwość seksualna	Dowolny	7 (8,5)	82
			Ciężki	1 (1,2)	82
			Umiarkowany	1 (1,2)	82
			Łagodny	5 (6,1)	82
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Garcia-Ruiz 2008	19,93 (16,3)	Ospalność/senność	Dowolny	24 (29,3)	82
			Ciężki	1 (1,2)	82
			Umiarkowany	8 (9,8)	82
			Łagodny	15 (18,3)	82
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
Garcia-Ruiz 2008	19,93 (16,3)	Niedociśnienie	Dowolny	5 (6,1)	82

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
		ortostatyczne	Ciężki	0 (0,0)	82
			Umiarkowany	1 (1,2)	82
			Łagodny	4 (4,9)	82
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)	Nudności	Dowolny	5 (6,1)	82
			Ciężki	0 (0,0)	82
			Umiarkowany	1 (1,2)	82
			Łagodny	4 (4,9)	82
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<i>Garcia-Ruiz 2008</i>	19,93 (16,3)	Guzki skórne	Dowolny	56 (68,3)	82
			Ciężki	7 (8,5)	82
			Umiarkowany	18 (22,0)	82
			Łagodny	31 (37,8)	82
		Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Dowolny	16 (19,5)	82
			Ciężki	0 (0,0)	82
			Umiarkowany	4 (4,9)	82
			Łagodny	12 (14,6)	82
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

<sup>^</sup>Średnia (SD)

### 3.13.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały często w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji. Ogółem, w zależności od badania, zaobserwowano je u 9,2% chorych (badanie *Drapier 2016*) lub u żadnego z chorych (badanie *Martinez-Martin 2015*). Najczęściej odnotowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była reakcja w miejscu ukłucia z miejscową martwicą / zapaleniem podskórnej tkanki tłuszczowej / lokalna reakcja zapalna skóry (3,5% chorych z badania *Drapier 2016*) oraz ból w klatce piersiowej (1,4% chorych z badania *Drapier 2016*). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u pojedynczych chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 52.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej  $\geq 20$  chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI $\pm$ OTD	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Drapier 2016</i>	6	Ogółem	13 (9,2)	142
<i>Martinez-Martin 2015</i>			0 (0,0)	43
<i>Drapier 2016</i>		Reakcja w miejscu iniekcji z miejscową martwicą, zapaleniem podskórnej tkanki tłuszczowej lub lokalną reakcją zapalną skóry	5 (3,5)	142
		Ból w klatce piersiowej	2 (1,4)	142
		Hipereozynofilia	1 (0,7)	142
		Nadciśnienie	1 (0,7)	142
		Nadwrażliwość	1 (0,7)	142
		Niepokój	1 (0,7)	142
		Nudności	1 (0,7)	142
		Ospałość/senność	1 (0,7)	142
		Upadki	1 (0,7)	142
		Zaburzenia kontroli impulsów w postaci patologicznego hazardu	1 (0,7)	142
		Zespół splątania	1 (0,7)	142
		Złamanie żeber	1 (0,7)	142
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 3.13.2.5. Zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, na podstawie badania *Barbosa 2016* wykazano, że zaobserwowano je u 89,3% chorych. Były to przede wszystkim guzki skórne, odnotowane u wszystkich chorych z badań *Manson 2002*, *Pietz 1998*, *Frankel 1990* oraz u około 63% chorych z badania *Drapier 2016* i około 46% chorych z badania *Barbosa 2016*. Ponadto, u wszystkich chorych z badania *Stocchi 2001* oraz *Frankel 1990* zaobserwowano odpowiednio: zaburzenia skórne w miejscu iniekcji oraz eozynofilię (wzrost o 10%), która wystąpiła krótko po iniekcji.

Zdarzeniem niepożądanym obserwowanym u ponad połowy chorych w grupie był także istotny wzrost masy ciała po zastosowaniu APO w monoterapii, odnotowany u około 62% chorych w badaniu *Manson 2002*.

Często występowały także zaburzenia skórne (u około 41% chorych z badania *Hughes 1993*), guzki skórne, które mogą stwarzać problemy kliniczne lub praktyczne (u 38% chorych z badania *Manson 2002*), zaburzenia neuropsychiatryczne (u około 36% chorych z badania *Hughes 1993*), ospałość/senność (u około 36% chorych z badania *Barbosa 2016*), pozytywny wynik testu Coomb'a (u 32% chorych z badania *Tyne 2004*), niedociśnienie ortostatyczne (u 31% chorych z badania *Pinter 1998*), techniczne problemy (np. z wbiciem igły) związane z występowaniem guzków skórnych (u około 31% chorych z badania *Manson 2002*) oraz ból w miejscu ukłucia (u około 30% chorych z badania *Drapier 2016*).

Szczegółowe zestawienie wyników zawiera poniższa tabela.

**Tabela 53.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej ≥20 chorych stosujących APO-CSI**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)	Niedokrwistość (pozytywny wynik testu Coomb'a)	Dowolny	2 (9,1)	22
<i>Tyne 2004</i>	25,1		Dowolny	1 (4,0)	25
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)		Dowolny	1 (4,8)	21
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Niedokrwistość hemolityczna	Ciężki	1 (b/d)	b/d
<i>Borgemeester 2016</i>	~28		Dowolny	3 (2,4)	125
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Alergiczne zmiany rumieniowe	Dowolny	2 (3,1)	64
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Istotny wzrost masy ciała	Dowolny	13 (61,9)	21
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)	Zaburzenia neuropsychiatryczne	Przeważnie łagodne	8 (36,4)	22
<i>Barbosa 2016</i> <sup>@</sup>	43	Ospałość/senność	Dowolny	10 (35,7)	28
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)		Średni stopień nasilenia:	b/d (31)	b/d



Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
			1,5/3 <sup>###</sup>		
Hughes 1993	36,5 (zakres: 12; 61)		Łagodny	3 (13,6)	22
Drapier 2012	12		Dowolny	0 (0,0)	23
Drapier 2016	6		Dowolny	33 (23,2)	146
Martinez-Martin 2015	6		Ciężki	3 (7,0)	43
Barbosa 2016	43	Zaburzenia poznawcze	Dowolny	8 (28,5)	28
Drapier 2016	6	Zaburzenia zachowania	Dowolny	31 (21,8)	146
Pietz 1998	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Halucynacje/omamy wzrokowe	Dowolny	3 (12,0)	25
Barbosa 2016	43		Dowolny	6 (21,4)	28
Hughes 1993	36,5 (zakres: 12; 61)		Łagodny	3 (13,6)	22
Pinter 1998	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)		Łagodny	3 (10,3)	29
Pietz 1998	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)		Dowolny	1 (4,0)	25
Tyne 2004	25,1	Halucynacje	Dowolny	5 (4,7)	107
Drapier 2012	12		Dowolny	0 (0,0)	23
Drapier 2016	6		Dowolny	13 (8,9)	146
Borgemeester 2016	~28	Pojawienie się lub pogorszenie halucynacji wzrokowych	Dowolny	25 (20,0) <sup>@@</sup>	125
Pietz 1998	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Psychoza	Dowolny	5 (20,0)	25
Pietz 1998	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Koszmary nocne	Dowolny	1 (4,0)	25
Hughes 1993	36,5 (zakres: 12; 61)		Przeważnie łagodne <sup>***</sup>	2 (9,1)	22
Pinter 1998	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)		Dowolny	5 (17,2)	29
Frankel 1990	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)	Omamy wzorkowe i splątanie	Dowolny	3 (14,3)	21
Martinez-Martin 2015	6	Zaburzenia kontroli impulsów	Dowolny	4 (9,3)	43
Pietz 1998	Mediana: 44,0	Splątanie	Dowolny	1 (4,0)	25

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
	(zakres: 3; 67)				
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)		Przeważnie łagodne	2 (9,1)	22
<i>Tyne 2004</i>	25,1		Dowolny	3 (2,8)	107
<i>Drapier 2016</i>	6		Dowolny	7 (4,8)	146
<i>Drapier 2016</i>	6	Niepokój	Dowolny	11 (7,5)	146
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Wzrost libido	Dowolny	1 (4,0)	25
<i>Martinez-Martin 2015</i>	6		Dowolny	2 (4,7)	43
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)	Wzrost libido i paranoi	Przeważnie łagodne	1 (4,5)	22
<i>Martinez-Martin 2015</i>	6	Kompulsywne zakupy	Dowolny	1 (2,3)	43
<i>Martinez-Martin 2015</i>	6	Kompulsywne korzystanie z Internetu	Dowolny	1 (2,3)	43
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Epizody nagłego zapadania w sen	Dowolny	0 (0,0)	64
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Zaburzenia snu	Dowolny	0 (0,0)	25
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)	Pogorszenie dyskinez	Dowolny	9 (40,9)	22
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Ból głowy	Dowolny	0 (0,0)	25
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
<i>Barbosa 2016</i>	43	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )	Dowolny	5 (17,8)	28
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> )	Dowolny	0 (0,0)	25
<b>Zaburzenia serca</b>					
<i>Drapier 2016</i>	6	Zaburzenia serca ogółem	Dowolny	9 (6,3)	142
<i>Borgemeester 2016</i>	~28	Tachykardia	Dowolny	4 (3,2)	125
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Niedociśnienie ortostatyczne	Dowolny	4 (16,0)	25
<i>Barbosa 2016</i>	43		Dowolny	5 (17,8)	28
<i>Borgemeester 2016</i>	~28		Dowolny	8 (6,4)	125
<i>Pinter 1998</i>	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) /		Dowolny	9 (31,0)	29

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
	gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)				
<i>Drapier 2016</i>	6	Błądź	Dowolny	3 (2,1)	142
<i>Tyne 2004</i>	25,1	Niedociśnienie	Dowolny	2 (1,9)	107
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
<i>Borgemeester 2016</i>	~28	Hiperwentylacja	Dowolny	8 (6,4)	125
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Niedrożność nosa	Dowolny	0 (0,0)	25
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Ziewanie	Dowolny	0 (0,0)	25
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>Drapier 2016</i>	6	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	25 (17,6)	146
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Nudności	Dowolny	1 (4,0)	25
<i>Barbosa 2016</i>	43		Dowolny	2 (7,1)	28
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)		Dowolny <sup>^^</sup>	4 (18,2)	22
<i>Tyne 2004</i>	25,1		Dowolny	1 (0,9)	107
<i>Martinez-Martin 2015</i>	6		Dowolny <sup>^^^</sup>	3 (7,0)	43
<i>Borgemeester 2016</i>	~28	Nudności lub wymioty	Dowolny	8 (6,4)	125
<i>Drapier 2016</i>	6	Ślinotok	Dowolny	9 (6,3)	142
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Biegunka	Dowolny	1 (4,0)	25
<i>Barbosa 2016</i>	43	Suchość w ustach	Dowolny	1 (3,6)	28
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<i>Hughes 1993</i>	36,5 (zakres: 12; 61)	Zaburzenia/problemy skórne	Umiarkowane do ciężkiego	9 (40,9)	22
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)		Średni stopień nasilenia: 0,4 (SD: 0,8) <sup>#</sup>	12 (23,1)	52
<i>Tyne 2004</i>	25,1		Dowolny	16 (15,0)	107
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Guzki skórne	Dowolny	25 (100,0)~	25
<i>Barbosa 2016</i>	43		Dowolny	13 (46,4)	28
<i>Drapier 2016</i>	6	Nadmierna potliwość	Dowolny	2 (7,1)	28
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)		Dowolny	17 (12,0)	142
		Mikroropnie	Dowolny	1 (1,6)	64

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]^	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Ropień	Dowolny	1 (4,0)	25
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Parcie na mocz	Dowolny	2 (8,0)	25
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>					
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Guzki skórne w miejscu iniekcji	Dowolny	~64 (~100,0)##	64
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)		Dowolny	21 (100,0)	21
<i>Drapier 2016</i>	6		Dowolny	90 (63,4)*	142
<i>Stocchi 2001</i>	60	Zaburzenia skórne w miejscu iniekcji	Dowolny	~30 (~100,0)	30
<i>Borgemeester 2016</i>	~28	Obrzęk obwodowy	Dowolny	9 (7,2)	125
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Techniczne problemy (np. z wbiciem igły) związane z występowaniem guzków skórnych	Średni stopień nasilenia: 0,4 (SD: 0,7)	19 (31,1)	61
<i>Drapier 2016</i>	6	Ból w miejscu iniekcji	Dowolny	43 (30,2)	142
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Zakażenie guzków powstałych w miejscu iniekcji wymagająca nacięcia i drenażu	Dowolny	1 (4,0)~	25
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)		Dowolny	3 (14,3)	21
<i>Barbosa 2016</i>	43	Siniak w miejscu iniekcji	Dowolny	4 (14,3)	28
<i>Drapier 2016</i>	6	Zmęczenie	Dowolny	18 (12,7)	146
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)	Obfite krwawienie z miejsca iniekcji niezwłocznie po nakłuciu	Dowolny	1 (4,8)	21
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)	Obfite krwawienie z dawnego zainfekowanego miejsca iniekcji wymagające transfuzji krwi	Dowolny	1 (4,8)	21
<i>Pietz 1998</i>	Mediana: 44,0 (zakres: 3; 67)	Martwica w miejscu iniekcji	Dowolny	1 (4,0)	25
<i>Barbosa 2016</i>	43	Swędzenie w miejscu iniekcji	Dowolny	1 (3,6)	28
<b>Badania diagnostyczne</b>					
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)	Eozynofilia (wzrost o 10%) krótko po iniekcji	Dowolny	21 (100,0)	21
<i>Manson 2002</i>	33,8 (24,8)	Pozytywny wynik testu Coomb'a	Dowolny	13 (20,3)	64
<i>Tyne 2004</i>	25,1		Dowolny	8 (32,0)	25
<i>Frankel 1990</i>	Mediana: 22 (zakres: 5; 32)	Przedawkowanie APO	Dowolny	1 (4,5)	22

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	APO-CSI ± OTD	
				n (%)	N
<i>Pinter 1998</i>	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Dowolny	0 (0,0)	29
<i>Pinter 1998</i>	gr. I: 24,9 (zakres: 3,0; 58,6) / gr. II: 15,3 (zakres: 2,7; 51,5)	Wzrost stężenia glukozy we krwi	Dowolny	0 (0,0)	29
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

~średnia (SD), chyba że zaznaczono inaczej

\*guzki skórne w miejscu iniekcji, pojawiły się one u 78 (86,7%) chorych w pierwszym tygodniu terapii

\*\*obserwowane tylko w czasie wzrostu dawki

\*\*\*obserwowane sporadycznie

^^uporczywe okresowe nudności/okresowe nudności

^^^utrzymujące się nudności

#zaburzenia skórne, które mogą negatywnie wpływać na skuteczność

##u 38% chorych wystąpiły guzki skórne w miejscu iniekcji, które mogą stwarzać problemy kliniczne lub praktyczne

###tylko w czasie dnia

@określone jako ang. *hypersomnolence*

@@zdarzenie to występowało u 49% chorych przed badaniem

~autorzy tylko w 1 przypadku określili guzek skórny jako powstały w miejscu iniekcji, który uległ zakażeniu, wymagał nacięcia, drenażu i leczenia antybiotykami

### 3.13.3. Ocena skuteczności APO-CSI w podgrupie chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

#### 3.13.3.1. Parametry ruchowe

Po roku leczenia APO-CSI u chorych z badania *Drapier 2012* nastąpiło istotne statystycznie skrócenie czasu trwania stanów *off* (o około 36%), czasu trwania stanów pośrednich (o około 26%) oraz łącznego czasu trwania stanów *off* i pośrednich (o około 31%).

Statystycznie istotnemu wydłużeniu uległ natomiast czas trwania stanów *on* (o 48%).

Terapia APO-CSI + OTD związana była także ze znamiennej statystycznie redukcją dziennej dawki leków przeciwparkinsonowych (o 25,6%).

Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie zmian w zakresie codziennej aktywności życiowej, funkcji, czy powikłań ruchowych, a także dyskinez, zaawansowania choroby oraz niesprawności.

Biorąc pod uwagę fakt, że – jak wspominają autorzy badania – wyniki te miały swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych, można je uznać za istotne klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**  
**Zmiany funkcji ruchowych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		
			MD; zmiana [%]	N	IS
Stany <i>off</i> i stany pośrednie (ang. <i>intermediate</i> ) [% okresu czuwania]					
<i>Drapier 2012</i>	12	Czas trwania stanów <i>off</i> (ocena chorego)	-8,6; -36,1	23	TAK; p=0,04
		Czas trwania stanów pośrednich (ocena chorego)	-5,6; -25,9	23	TAK; p=0,05
		Czas trwania stanów <i>off</i> i stanów pośrednich (ocena chorego)	-14,2; -31,3	23	TAK; p=0,01
Stany <i>on</i> [% okresu czuwania]					
<i>Drapier 2012</i>	12	Czas trwania stanów <i>on</i> (ocena chorego)	15,7; 48,0	23	TAK; p=0,004
Codzienna aktywność życiowa w skali UPDRS-II [pkt]					

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		
			MD; zmiana [%]	N	IS
Drapier 2012	12	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	1,9; -7,9	23	NIE; p=0,41
		Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	0,8; 7,84	23	NIE; p=0,53
Funkcje ruchowe w skali UPDRS-III [pkt]					
Drapier 2012	12	Ogółem – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	3,5; 19,1	23	NIE; p=0,08
		Zaburzenia osiowe (oceniane częścią skali UPDRS-III, ang. <i>axial III score</i> )* – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	0,4; 7,5	23	NIE; p=0,58
Powikłania ruchowe w skali UPDRS-IV [pkt]					
Drapier 2012	12	Ogółem	-0,8; -10,4	23	NIE; p=0,47
		Ocena fluktuacji ruchowych (oceniana częścią skali UPDRS-IV, ang. <i>motor fluctuation score</i> )**	-0,7; -17,9	23	NIE; p=0,20
Dyskinezy					
Drapier 2012	12	Nasilenie dyskinez (oceniane częścią skali UPDRS-IV, ang. <i>dyskinesia score</i> *** [pkt])	-0,5; -13,5	23	NIE; p=0,58
		Czas trwania dyskinez (ocena chorego) [% okresu czuwania]	-1,4; -6,4	23	NIE; p=0,73
Zaawansowanie choroby w skali Hoehn i Yahr [pkt]					
Drapier 2012	12	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	-0,2; -4,8	23	NIE; p=0,41
		Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	0,0; 0,0	23	NIE; p=0,83
Niesprawność w skali Schwab i England [pkt %]					
Drapier 2012	12	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	4,8; 12,3	23	NIE; p=0,38
		Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	0,9; 1,2	23	NIE; p=0,81
Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE) [mg/d.]					
Drapier 2012	12	Ogółem	-350,9; -25,6	23	<b>TAK</b> ; p=0,0001
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

\*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 18, 27, 28, 29, 30 skali UPDRS-III

\*\*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 36, 37, 38, 39 skali UPDRS-IV

\*\*\*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 32, 33, 34, 35 skali UPDRS-IV

### 3.13.3.2. Parametry neuropsychologiczne i poznawcze

Jedynym parametrem, dla którego zaobserwowano istotne statystycznie pogorszenie wyniku był test łączenia punktów (TMT A), co może świadczyć o spowolnieniu lub zmniejszeniu koordynacji oko-ręka.

Odnotowano natomiast znamienne statystycznie poprawę jednego z komponentów testu Stroopa – kolory, oceniającego sprawność wzrokowo-ruchową (około 6%).

W przypadku pozostałych wyników oceniających parametry neuropsychologiczne i poznawcze, zmiany względem wartości początkowych były nieistotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 55.**  
**Zmiany funkcji neuropsychologicznych i poznawczych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS**

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		
			MD; zmiana [%]	N	IS
Sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój w skali UPDRS-I [pkt]					
<i>Drapier 2012</i>	12	Ogółem	-0,5; -17,2	23	NIE; p=0,45
Procesy poznawcze w skali MDRS [pkt]					
<i>Drapier 2012</i>	12	Ogółem	1,6; 1,23	23	NIE; p=0,36
Zaburzenia funkcji płata czołowego [pkt]					
<i>Drapier 2012</i>	12	Test Stroopa – interferencja	0,4; 7,0	23	NIE; p=0,83
		Test TMT B	21,9; 11,0	23	NIE; p=0,18
		Fluencja słowna – kategoryalna	-0,6; -3,6	23	NIE; p=0,69
		Fluencja słowna – literowa	-0,2; -1,7	23	NIE; p=0,84
Zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej [pkt]					
<i>Drapier 2012</i>	12	Test Stroopa – słowa	-2,6; -3,0	23	NIE; p=0,39
		Test Stroopa – kolory	-3,8; -6,3	23	<b>TAK</b> p=0,04
		Test Stroopa – kolory/słowa	-0,2; -6,8	23	NIE; p=0,7
		Test TMT A	18,7; 24,8	23	<b>TAK</b> ; p=0,02



Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		
			MD; zmiana [%]	N	IS
		Różnica wyniku w teście TMT B i TMT A	7,3; -5,6	23	NIE; p=0,62
Myślenie abstrakcyjne, funkcje wykonawcze w teście sortowania kart z Wisconsin (WCST) [pkt]					
Drapier 2012	12	Kategorie	-0,6; -15,0	23	NIE; p=0,43
		Błędy	14,5; 97,3	23	NIE; p=0,40
		Błędy perseweracyjne	-0,8; -14,8	23	NIE; p=0,47
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

### 3.13.4. Ocena bezpieczeństwa APO-CSI w podgrupie chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Analizę bezpieczeństwa u chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS przeprowadzono na podstawie badania *Drapier 2012* w odniesieniu do:

- ⊗ działań niepożądanych
- ⊗ zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych rozdziałach.

#### 3.13.4.1. Działania niepożądane

W trakcie roku obserwacji u wszystkich chorych biorących udział w badaniu zaobserwowano działania niepożądane w postaci występowania małych swędzących guzków w miejscu iniekcji. Ponadto, autorzy badania wspomnieli o występowaniu nudności lub niedociśnienia ortostatycznego u chorych (nie podano konkretnych wartości liczbowych), które były dobrze kontrolowane za pomocą domperidonu. U żadnego z chorych nie odnotowano natomiast martwicy skóry.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 56.

Częstość występowania działań niepożądanych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

Badanie (publikacja)	OBS, średnia [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD	
			n (%)	N

Badanie (publikacja)	OBS, średnia [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD	
			n (%)	N
<b>Działania niepożądane</b>				
<i>Drapier 2012</i>	12	Małe swędzące guzki w miejscu iniekcji	23 (100,0)	23
		Martwica skóry	0 (0,0)	23
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 3.13.4.2. Zdarzenia niepożądane

U żadnego z chorych nie zaobserwowano występowania halucynacji, czy ospałości lub senności w trakcie roku obserwacji w badaniu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 57.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
<i>Drapier 2012</i>	12	Halucynacje	0 (0,0)	23
		Ospałość/senność	0 (0,0)	23
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ PRAC 2016a [108], PRAC 2016b [109], PhVWP<sup>10</sup> 2012 [110] oraz PhVWP 2009 [111];
- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacepton® [106];
- ⊗ FDA 2010a [113], FDA 2010b [114] oraz FDA 2008/2009 [115, 116];
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [107].

### 3.15.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów EMA

Odnaleziono dwa dokumenty wydane przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* 11 lutego 2016 roku (PRAC 2016a [108]) i 2 września 2016 roku (PRAC 2016b [109]) oraz dwa dokumenty wydane przez *Pharmacovigilance Working Party* 26 lipca 2012 roku (PhVWP 2012 [110]) i 9 października 2009 roku (PhVWP 2009 [111]) odnoszące się do apomorfiny (niezależnie od drogi podania).

#### PRAC 2016a

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności APO, Komisja stwierdziła, że bilans korzyści i ryzyka dla produktów leczniczych zawierających apomorfinę w zarejestrowanych wskazaniach pozostaje niezmienny. Niemniej jednak zalecono aktualizację sekcji ChPL dotyczącej dawkowania i sposobu podawania leku, w celu modyfikacji informacji na temat jednoczesnego stosowania apomorfiny i domperidonu, uwzględniając dawkę domperidonu i potrzebę starannej oceny czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT. Ponadto, sekcja ChPL odnosząca się do specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku, powinna być zaktualizowana w celu uwzględnienia dalszych zaleceń dotyczących stosowania domperidonu przed i w trakcie leczenia apomorfina, np. przeprowadzanie elektrokardiografii przed i w odpowiednich odstępach czasu w czasie trwania terapii. Zaktualizowany ChPL powinien także uwzględniać nowe zdarzenia niepożądane, tj. halucynacje (bardzo często występujące), omdlenia (nieznana częstość występowania). Komisja zaleciła, aby z sekcji zdarzeń niepożądanych usunąć

---

<sup>10</sup> ang. *Pharmacovigilance Working Party* – Grupa Robocza ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

---

sformułowanie odnoszące się do zaburzeń neuropsychiatrycznych. Z tego powodu, obecne warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być zmienione.

Nowe zalecenia powinny być przekazane za pośrednictwem odpowiednich kanałów informacyjnych w celu dostarczenia informacji społeczności medycznej. Potrzeba dalszego rozprzestrzeniania informacji na szczeblu krajowym powinna być ustanowiona przez właściwe organy.

W następnym dokumencie PSUR, w celu przedstawienia dostępnych dowodów w sprawie bezpieczeństwa i korzyści płynących z jednoczesnego stosowania apomorfiny i domperidonu, podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć przegląd literatury oraz informacje z bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, odnośnie ryzyka wydłużenia odstępu QT. Podmiot odpowiedzialny powinien również ocenić łącznie kwestie związane z zaburzeniami kontroli impulsów, bezcelowym powtarzaniem czynności (ang. *punding*) oraz zespołem odstawienia agonistów dopaminy i poddać dyskusji, czy wymagana jest jakakolwiek zmiana danych odnośnie produktu leczniczego. Jako ściśle związane z leczeniem, należy również rozpatrzyć niedawno zaobserwowane przypadki nadużywania, uzależnienia i podobnych zaburzeń. Ponadto, podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć dowody z literatury i raportów na temat bezpieczeństwa, opisujących indywidualne przypadki, w zakresie następujących tematów: zaburzenia psychotyczne, depresja, lęk i agresja/agitacja.

Komisja zaleciła złożenie następnego dokumentu PSUR zgodnie z ówczesnymi unijnymi wymogami, ustaliła natomiast, że częstotliwość składania kolejnych dokumentów PSUR powinna być zmieniona z okresu 6 miesięcy na trzy lata.

---

---

## PRAC 2016b

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla apomorfiny. Stosunek korzyści do ryzyka apomorfiny pozostał korzystny. Jednakże zalecono aktualizację ChPL w celu uwzględnienia dodatkowych ostrzeżeń dotyczących zdarzeń niepożądanych, tj. DDS i związanych z nim czynników ryzyka oraz aby w sekcji zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością uwzględnić agresję i agitację. Z tego powodu, obecne warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być zmienione.

Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR odniósł się do przypadków występowania lęku, zaburzeń psychotycznych, zespołu odstawienia agonisty dopaminowego (DAWS, ang. *dopamine agonist withdrawal syndrome*), *punding* oraz DDS, wraz z analizą ewentualnych środków zapobiegawczych. Podmiot odpowiedzialny powinien także uwzględnić w PSUR informacje na temat zaburzeń kontroli impulsów i zaproponować aktualizację ChPL odnośnie tego zdarzenia. Ponadto, w aktualizacji planu zarządzania ryzykiem, której dokonać można zgodnie z procedurą regulacyjną dotyczącą wprowadzania zmian w niniejszym planie lub najpóźniej do lipca 2018 r., w sekcji dotyczącej bezpieczeństwa, jako ważne potencjalne ryzyko należy uznać wydłużenie odstępu QT, natomiast jako ważne zidentyfikowane ryzyko należy uznać wydłużenie odstępu QT występujące podczas łącznego stosowania domperidonu i apomorfiny. Komisja zaleciła także dostarczenie dodatkowych informacji na temat badania TOLEDO (badanie to nie zostało jeszcze zakończone, jego charakterystyka znajduje się w załączniku, Rozdział 7.1).

W celu oceny występowania DDS, EMA zaleciła przedstawienie dodatkowego dokumentu PSUR w czasie 90 dni od 19 listopada 2016 roku.

Odnosnie dokumentu PRAC ze stycznia 2016 r. i kwestii związanych z jednoczesnym stosowaniem apomorfiny i domperidonu, Komisja uznała, że dane dotyczące domperidonu będą kierowane do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego leku, w celu ujednolicenia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania apomorfiny i domperidonu.

## PhVWP 2012

Z kolei w 2012 r. PhVWP zaleciła dodanie do ChPL produktów leczniczych zawierających w swoim składzie następujące substancje czynne tj. L-DOPA, DA (w tym APO), inhibitory COMT, informacji dotyczących możliwości pojawienia się oraz monitorowania objawów

---



charakterystycznych dla zaburzeń kontroli impulsów, takich jak patologiczne uzależnienie od hazardu, podwyższona aktywność seksualna, zwiększone libido, kompulsywne kupowanie lub wydawanie pieniędzy oraz kompulsywne jedzenie, podczas terapii DA.

### PhVWP 2009

W 2009 r. PhVWP zaleciła dodanie do ChPL i ulotki leku informacji dotyczących ostrożności w stosowaniu APO u chorych, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes* oraz unikania jednoczesnego stosowania APO wraz z lekami wydłużającymi odstęp QT.

## 3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

### 3.15.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Produkt leczniczy Dacepton® należy podawać ostrożnie chorym z chorobami nerek, płuc lub układu krążenia oraz osobom ze skłonnością do nudności i wymiotów.

Dodatkową ostrożność zaleca się podczas rozpoczynania leczenia u chorych w podeszłym wieku i (lub) osłabionych.

Ponieważ APO może powodować niedociśnienie, nawet w przypadku wcześniejszego podawania domperidonu, należy zachować ostrożność u chorych ze współistniejącą chorobą serca lub przyjmujących produkty lecznicze wazoaktywne, takie jak leki przeciwnadciśnieniowe, szczególnie u chorych ze współistniejącą hipotonią ortostatyczną.

Ponieważ APO, szczególnie w dużych dawkach, może wydłużać odstęp QT, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia chorych z ryzykiem niemiarowości typu *torsade de pointes*.

Stosowanie APO związane jest z miejscowymi działaniami podskórnymi. Można je niekiedy zmniejszyć zmieniając miejsca wstrzyknięcia lub ewentualnie stosując w miejscach występowania guzków i stwardnienia ultrasonoterapię (jeśli jest to możliwe).

U chorych leczonych APO donoszono o przypadkach niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii. Jeśli jednocześnie z APO podaje się L-DOPE, należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badania hematologiczne.

---

Zaleca się ostrożność w podawaniu skojarzonym APO z innymi produktami leczniczymi, szczególnie tymi z wąskim zakresem terapeutycznym.

U wielu chorych na zaawansowaną PD współwystępują dolegliwości neuropsychiczne. Istnieją dowody na to, że u niektórych chorych APO może zaostrzyć zaburzenia neuropsychiczne. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli tym chorym podaje się APO.

Stosowanie APO wiązało się z sennością, a stosowanie innych agonistów receptorów dopaminowych może być związane z epizodami nagłego zaśnięcia, szczególnie u chorych na PD. Chorzy muszą być o tym poinformowani i należy zalecić ostrożność w trakcie przyjmowania APO podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Chorym, u których występuje senność, nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Ponadto, można rozważyć zmniejszenie dawkowania lub zakończenie leczenia.

Chorych należy regularnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Chorych i ich opiekunów należy poinformować, że stosowanie agonistów receptorów dopaminowych, w tym APO, może być związane z występowaniem zaburzenia kontroli impulsów w tym patologiczny hazard, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne sprzedawanie lub kupowanie, niekontrolowane obżarstwo lub kompulsywne jedzenie. Należy rozważyć zmniejszenie dawkowania lub stopniowe zakończenie leczenia, jeśli pojawia się wymienione objawy.

Produkt leczniczy Dacepton® zawiera pirosiarczyn sodu, który może rzadko powodować ciężkie reakcje alergiczne i skurcz oskrzeli.

Ten produkt leczniczy zawiera poniżej 3,4 mg sodu w 1 ml roztworu. Należy to wziąć pod uwagę u chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### **3.15.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) oraz bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Dacepton® [106].

---

Kody według klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych apomorfina**

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia	Niezbyt często
	Eozynofilia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i skurcz oskrzeli) spowodowane zawartością pirosiarczynu sodu w składzie produktu leczniczego	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe)	Często
	Zaburzenia kontroli impulsów w tym: patologiczny hazard, nasilone libido, hiperseksualność, kompulsywne kupowanie lub wydawanie pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne jedzenie	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Przemijająca sedacja (na początku leczenia, ustępuje zazwyczaj po kilku pierwszych tygodniach), senność, zawroty głowy i oszołomienie	Często
	Dyskinezy w okresach <i>on</i> (w niektórych przypadkach mogą być ciężkie), epizody nagłego zaśnięcia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Hipotonia ortostatyczna (zazwyczaj przemijająca)	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ziewanie	Często
	Trudności w oddychaniu	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty (szczególnie po pierwszym podaniu APO, zazwyczaj w wyniku niezastosowania domperidonu)	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka miejscowa i uogólniona	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (ICD-10: T80.8, m.in. guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskową i zapalenie tkanki podskórnej), reakcje miejscowe (ICD-10: R21, np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból)	Bardzo często
	Martwica i owrzodzenie w miejscu podania	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Dodatni wynik testu Coombsa	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Dacepton®* [106]

### **3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikatach FDA**

Oceny bezpieczeństwa na podstawie komunikatów FDA [113, 114, 115, 116] dokonano bez względu na drogę podania leku, w odniesieniu do których były wydawane. Postępowanie takie miało na celu kompleksową ocenę wszystkich zdarzeń mogących pojawić się w trakcie leczenia apomorfiną.

#### **FDA 2010a**

We wrześniu 2010 roku FDA [112] wydała zalecenia dotyczące zmiany w ChPL produktu Apokyn® (apomorfina, roztwór do iniekcji) w sekcji ostrzeżenia oraz w sekcji środki ostrożności, na temat występowania halucynacji oraz zachowań podobnych do psychotycznych. W jednym z badań randomizowanych kontrolnych (podwójnie zaślepienie, ze stosowaniem placebo w grupie kontrolnej) zaobserwowano występowanie halucynacji i stanów splątania u 10% chorych leczonych apomorfiną w porównaniu do 0% u chorych otrzymujących placebo. Raporty z badań postmarketingowych wskazują, że chorzy mogą doświadczać nowych lub pogarszających się zmian zachowania, które mogą być ciężkie i obejmować zachowania podobne do psychotycznych, po rozpoczęciu lub zmianie dawkowania leku. Inne leki stosowane w celu poprawy objawów PD mogą mieć podobny wpływ na myślenie i zachowanie chorych. Zaburzenia myślenia i zaburzenia zachowania mogą składać się z jednego lub większej liczby zaburzeń o charakterze wyobrażeń urojeniowych, złudzeń, omamów, splątania, dezorientacji, zachowań agresywnych, pobudzenia, majaczenia lub innych. Chorzy z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi nie powinni być leczeni z pomocą leku Apokyn® ze względu na ryzyko zaostrzenia psychozy. Ponadto, niektóre z leków stosowanych w leczeniu psychozy mogą nasilać objawy PD i obniżać skuteczność leku Apokyn®.

#### **FDA 2010b**

Również we wrześniu 2010 roku, FDA wydała zalecenie odnośnie zmian w ChPL produktu leczniczego Zofran® (ondansetron), dotyczące aktualizacji sekcji przeciwwskazania oraz środki ostrożności, w odniesieniu do jednoczesnego stosowania apomorfiny i ondansetronu ze względu na raportowane znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego oraz utraty przytomności.

---

## FDA 2008/2009

Na stronie FDA odnaleziono dokument zawierający dane dotyczące bezpieczeństwa z badania postmarketingowego dla leku Apokyn® (apomorfina, roztwór do wstrzyknięć lub infuzji). Od lipca 2004 r. do lipca 2007 r. APO została przepisana 2 764 chorym. W tym czasie zidentyfikowano 3 rodzaje zdarzeń niepożądanych, wymagających dalszej, szczegółowej oceny:

- ⊗ zachowania podobne do psychozy inne niż halucynacje, które zostały wcześniej wymienione w ulotce produktu leczniczego, tj.: przypadki ostrej psychozy, zespół urojeniowy, stan splątania, zaburzenia psychotyczne, zachowania agresywne, stany pobudzenia i halucynacje;
- ⊗ niedokrwistość hemolityczna – zdarzenie to nie wymagało podjęcia specyficznych działań regulacyjnych;
- ⊗ zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zidentyfikowano jeden przypadek, który uznano za błąd laboratoryjny;

Ponadto, odnaleziono dane z systemu służącego do raportowania zdarzeń niepożądanych (AERS, ang. *Adverse Event Reporting System*) dotyczące szczegółowego opisu zdarzeń psychiatrycznych. Zidentyfikowano 14 przypadków zdarzeń psychiatrycznych związanych z podawaniem APO w ciągłym wlewie podskórnym. Spośród 14 chorych, u 5 odnotowano występowanie zaburzeń psychiatrycznych jeszcze przed podjęciem leczenia apomorfina. Z kolei, 9 chorych przyjmowało jednocześnie leki, których stosowanie może wiązać się z ryzykiem zaburzeń psychiatrycznych. Mimo to nie można było wykluczyć związku występowania wymienionych zdarzeń ze stosowaniem APO-CSI, w tym także możliwości wystąpienia efektu addytywnego spowodowanego równocześnie stosowanymi lekami dopaminergicznymi.

### **3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports**

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [107] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania APO (nierozróżniono drogi podania leku – iniekcja/wlew) w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku**

---

z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do stycznia 2017.

**Tabela 59.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych apomorfina**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	92
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	74
Zaburzenia układu immunologicznego	10
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18
Zaburzenia psychiczne	<b>291</b>
Zaburzenia układu nerwowego	<b>283</b>
Zaburzenia w obrębie oka	14
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	75
Zaburzenia naczyniowe	66
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	75
Zaburzenia żołądka i jelit	111
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	10
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	112
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	70
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>443</b>
Badania diagnostyczne	68
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	67
Uwarunkowania społeczne	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	22
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	9

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzenia psychiczne i układu nerwowego.

## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań randomizowanych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo apomorfiny w postaci ciągłych infuzji podskórnych;
- ⊕ w badaniach porównujących APO-CSI + OTD względem OTD autorzy badania nie opisali w sposób precyzyjny terapii stosowanej w ramach OTD. Nie podano średnich dawek i sposobu dawkowania poszczególnych leków, a w badaniu *EUROPAR 2011* nie zdefiniowano także jakie leki stanowiły OTD. Wydaje się jednak, że stosowane leki i ich dawkowanie wynikały z indywidualnych potrzeb chorych, co odzwierciedla praktykę kliniczną;
- ⊕ ze względu na niewielką liczbę odnalezionych badań spełniających kryteria włączenia do analizy, konieczne było przeprowadzenie analizy uzupełniającej;
- ⊕ metaanaliza możliwa była do przeprowadzenia wyłącznie dla punktu końcowego: zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE, dla pozostałych punktów końcowych, duża heterogeniczność badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy;
- ⊕ miary rozrzutu obliczano dla zmian względem wartości początkowych; dla badań o najwyższej jakości, porównujących APO-CSI + OTD vs OTD / DBS + OTD, w sytuacji gdy autorzy nie podali wartości błędu, ani odchylenia standardowego średnich zmian względem wartości początkowych, a także współczynnika korelacji, konieczne było zastosowanie metody imputacji brakujących odchyleń standardowych i przyjęcie założenia dotyczącego współczynnika korelacji;
- ⊕ nie dla wszystkich danych możliwe było określenie istotności statystycznej zaobserwowanej zmiany (pomiędzy grupami lub względem wartości początkowych);

- ⊗ w badaniach porównujących APO-CSI względem komparatora uczestniczyła niewielka liczba chorych;
- ⊗ początkowe różnice pomiędzy chorymi leczonymi APO-CSI a chorymi w grupach kontrolnych w badaniu *Elia 2012*, wpływają negatywnie na możliwość wiarygodnego porównania końcowych wyników leczenia pomiędzy poszczególnymi interwencjami;
- ⊗ w badaniu *Elia 2012* niemożliwe było obliczenie zmian względem wartości początkowych, z tego powodu przedstawiono jedynie uzyskane wartości końcowe;
- ⊗ w badaniu *Tyne 2004* wyniki analizowano łącznie u chorych leczonych APO-CSI (11,2%), APO SC (25,2%) lub w APO-CSI i SC jednocześnie (63,6%);
- ⊗ w badaniu *Tyne 2004* oraz *Hughes 1993* nie opisywano zdarzeń niepożądanych, ani przyczyn przerwania leczenia we wstępnych etapach leczenia APO-CSI;
- ⊗ w badaniach *Manson 2002*, czy *Pietz 1998* autorzy publikacji wspomnieli, że APO-CSI podawano także w porze nocnej (14,1% chorych w badaniu *Manson 2002*, wszyscy chorzy leczeni APO-CSI w badaniu *Pietz 1998*), co nie jest zalecane wg ChPL Dacepton®, chyba że istnieje taka konieczność;
- ⊗ w badaniu *Pietz 1998* 4 chorych (8,2% wszystkich chorych) zmieniło terapię z SC na CSI, a ich wyniki analizowane były tak jakby cały czas stosowali APO-CSI + OTD;
- ⊗ w badaniu *Kimber 2017* nie podano informacji na temat drogi podania wlewu (podskórnie/dożylnie);
- ⊗ według autorów publikacji *De Gaspari 2006* w okresie obserwacji 12 mies., liczba chorych w grupie APO-CSI + OTD wynosiła N=13, a w grupie DBS + OTD N=12, natomiast wg autorów publikacji *Antonini 2010*, stanowiącej przedłużenie badania *De Gaspari 2006*, liczebność chorych w grupie badanej wynosiła N=12, a w grupie DBS + OTD N=13, ponieważ publikację główną dla okresu obserwacji równego 12 mies. stanowiła publikacja *De Gaspari 2006*, liczebność chorych w grupach przyjęto zgodnie z informacjami w niej zawartymi;
- ⊗ w terapii DBS wyniki leczenia operacyjnego zależą od doświadczenia specjalisty wykonującego zabieg wszczepienia stymulatora i prowadzącego dalszą terapię.



Z tego powodu wyniki tej procedury w praktyce klinicznej mogą różnić się w zależności od doświadczenia neurochirurga / zespołu w przeprowadzaniu DBS.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apomorfiny w ciągłym wlewie podskórnym u chorych na PD, u których występują fluktuacje ruchowe, niedostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych. W tym celu, na podstawie odnalezionych publikacji, dokonano analizy porównawczej APO-CSI względem OTD lub DBS + OTD, którą uzupełniono o wyniki z badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, przeprowadzonych na populacji szerszej niż predefiniowana lub nieprecyzyjnie opisanej, obejmującej duże grupy chorych ( $\geq 20$  chorych leczonych APO-CSI), dzięki czemu możliwe było przeprowadzenie poszerzonej analizy skuteczności (w tym skuteczności praktycznej) i bezpieczeństwa terapii APO-CSI.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie APO-CSI w praktyce klinicznej w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych.

### APO-CSI + OTD vs OTD

#### Ocena skuteczności

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności stwierdzono istotną statystycznie przewagę APO-CSI + OTD nad OTD w przypadku redukcji czasu trwania stanów off w czasie 12 i 24 miesięcy. Skrócenie czasu trwania stanów off wynosiło w grupie badanej średnio 3 godziny (zmiana istotna klinicznie), a w grupie kontrolnej średnio od 12 do 30 minut.

Udowodniono także skuteczność APO-CSI + OTD w poprawie sprawności ruchowej (średnio o 22 punkty w grupie badanej (zmiana istotna klinicznie) i niecały 1 punkt w grupie kontrolnej) w skali UPDRS-III, która istotnie statystycznie przeważała nad grupą kontrolną.

Istotną statystycznie przewagę APO-CSI + OTD nad OTD odnotowano w przypadku wyniku w skali UPDRS-IV w czasie 12,5 miesiąca (różnica między grupami wynosiła około 5,5 punktów; wynik był znamienny klinicznie) oraz w redukcji ruchów mimowolnych

ocenianych w skali AIMS w czasie 12 oraz 24 miesięcy (różnica między grupami wynosiła odpowiednio 3,80-3,90 punktów).

Opiniowana technologia skutecznie redukuje objawy pozaruchowe. W przypadku oceny w skali NMSS wyniki wskazują na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w ogólnym zmniejszeniu nasilenia objawów pozaruchowych (wynik istotny klinicznie), jak również w większości domen tej skali: snu, nastroju/apatii, uwagi, żołądka i jelit, układu moczowego oraz „innych” (ból, zmysłu smaku i powonienia, masy ciała i potliwości). Różnice między grupami wynosiły od około 4 do 53 punktów.

APO-CSI + OTD skutecznie zmniejsza nasilenie depresji o 12-13 punktów w skali BDI w czasie 12 oraz 24 miesięcy oraz przyczynia się do poprawy jakości życia o około 23 punkty w skali PDQ-8. Zmiany te były istotne klinicznie. Dla tych punktów końcowych przewaga grupy badanej była istotna statystycznie względem OTD. Odnośnie oceny sprawności psychicznej (BPRS) i testu oceny funkcji poznawczych (MMSE) nie odnotowano różnic w stosowaniu APO-CSI + OTD i OTD. Jednakże, pomimo braku istotności statystycznej dla różnicy między grupami, największą redukcję objawów w skali BPRS odnotowano w grupie badanej. Z kolei, wyniki skali MMSE nie wskazywały na demencję chorych.

Stosowanie APO-CSI + OTD pozwala również na zredukowanie dawki przyjmowanej L-DOPY w czasie 12, 24 oraz 12,5 miesiąca. Odnotowane różnice między grupami były istotne statystycznie.

### **Ocena bezpieczeństwa**

Analiza włączonych badań wykazała, iż APO-CSI + OTD cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Jedynie w przypadku guzków skórnych w miejscu iniekcji w czasie 12 miesięcy (około 42% chorych) i 24 (100% chorych) miesięcy stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstość ich występowania.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### **APO-CSI + OTD vs DBS + OTD – ocena względem komparatora dodatkowego**

### **Ocena skuteczności**

---

Odnośnie nasilenia objawów neuropsychiatrycznych obliczona różnica średnich zmian APO-CSI + OTD vs DBS + OTD była istotna statystycznie dla pierwszego roku obserwacji, na korzyść APO-CSI + OTD oraz nie jest znamienna statystycznie dla wyników po 5. roku obserwacji.

Znamieną statystycznie różnicę na korzyść APO-CSI + OTD zaobserwowano po roku i 5 latach okresu obserwacji w odniesieniu do nasilenia depresji w skali HDRS-17 (różnica po roku wynosiła 4,71 punktów, a po 5 latach 6,0 punktów).

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy leczonej DBS + OTD wykazano po roku obserwacji odnośnie zaburzeń funkcji poznawczych. Obserwowane pogorszenie w grupie APO-CSI + OTD było jednak niewielkie i w żadnym z badań średnie wyniki końcowe nie wskazywały na otępienie (nie spadły poniżej 25 punktów). Nie była to również zmiana trwała (brak różnic pomiędzy grupami w obserwacji 5-letniej).

Z kolei, w teście TMT B w 6-miesięcznym okresie obserwacji lepsze wyniki uzyskała grupa DBS + OTD.

Stosowanie APO-CSI + OTD pozwala również na zredukowanie dawki przyjmowanej L-DOPY, jednak większą skuteczność zaobserwowano dla grupy DBS + OTD (istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano w okresie obserwacji równym 12 miesięcy).

Zaobserwowano istotną statystycznie przewagę DBS + OTD odnośnie skrócenia czasu trwania stanów *off* o 0,9 godziny w porównaniu do APO-CSI + OTD w ciągu 12 miesięcy. Stany *off* występowały rzadziej w grupie kontrolnej, a ich całkowite zniesienie zaobserwowano u około 25% chorych z grupy APO-CSI + OTD i około 67% chorych z grupy DBS + OTD (różnica istotna statystycznie). Należy jednak zaznaczyć, że w obu grupach zmiana względem wartości początkowych była istotna klinicznie.

Wyniki na korzyść DBS + OTD odnotowano także w przypadku dziennej liczby stanów *on* bez dyskinez w okresie obserwacji równym  $\geq 12$  miesięcy (MD=-14,30), gdzie różnica między grupami była znamienna statystycznie, a także w przypadku wartości zaobserwowanych w czasie  $\geq 12$  miesięcy dotyczących oceny funkcji ruchowych w skali UPDRS-III oraz *Hand Tapping*. Wyniki oceniane za pomocą skali UPDRS-III należy jednak traktować

---

z ostrożnością, gdyż w grupie DBS + OTD pomiaru dokonywano przy włączonym stymulatorze, a w grupie APO-CSI + OTD – przed przyjęciem dziennej dawki APO.

Dyskinezy występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DBS + OTD (o 8,60 punktów) w porównaniu z APO-CSI + OTD.

Dla pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano lub nie możliwe było określenie istotności statystycznej w różnicach między grupami.

### Ocena bezpieczeństwa

W porównaniu z DBS + OTD opiniowana technologia cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W ciągu 60-miesięcznego okresu obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie występowania zgonów. Pojedyncze przypadki zgonów, które wystąpiły w grupie APO-CSI + OTD były związane ze schorzeniami niezwiązanymi z leczeniem.

Wśród zdarzeń niepożądanych, w czasie  $\geq 12$  miesięcy w grupie badanej najczęściej obserwowano guzki skórne (u połowy badanych) oraz ospałość/senność (20% chorych). Z kolei, w grupie DBS + OTD najczęściej występowała apatia, lęk, depresja (ok. 33% chorych). Zdarzenie te występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej. Natomiast guzki skórne odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie APO-CSI + OTD.

### Uzupełniająca ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI

#### Populacja ogółem

#### Ocena skuteczności

Wyniki poszerzonej analizy skuteczności praktycznej wskazują, że stosowanie APO-CSI wiąże się z (w przypadku większości badań – istotnym statystycznie) skróceniem czasu trwania stanów off o średnio 59% w czasie od 12 do 44 miesięcy, wydłużeniem stanów on o około 48-49% w czasie od 12 do około 34 miesięcy, poprawą sprawności ruchowej w skali UPDRS-III od około 16% do 43% w czasie 6 miesięcy, zmniejszeniem nasilenia powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV o około 31-41% w czasie 6 miesięcy, zmniejszeniem nasilenia

---

dyskinez nawet do około 57% w czasie około 34 miesięcy, zmniejszeniem dawki leków przeciwparkinsonowych oraz dawki L-DOPY.

Jakość życia chorych na PD oceniano za pomocą skali PDQ-39 oraz skali PDQ-8. Wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych w 6-miesięcznym okresie obserwacji dla kategorii ogółem (od 11,4% dla oceny za pomocą skali PDQ-39, do 29,7% dla oceny za pomocą skali PDQ-8). Znamiennej statystycznie poprawę zaobserwowano także dla kategorii skali PDQ-39 takich jak: mobilność (poprawa o 9,9%), stan emocjonalny (poprawa o 9,5%), piętno choroby (poprawa o 14,6%) oraz dyskomfort somatyczny (poprawa o 11,4%). Jediną kategorią, dla której zaobserwowano pogorszenie wyniku (o 4,3%) w skali PDQ-39 było funkcjonowanie poznawcze. Nie była to jednak zmiana istotna statystycznie.

Istotność kliniczą uzyskano dla wyniku w skali PDQ-8 oraz dla wyników w skali PDQ-39 dla następujących kategorii: ogółem, mobilność, piętno choroby, dyskomfort somatyczny. Natomiast dla kategorii stan emocjonalny wynik był na pograniczu istotności klinicznej (zmiana o 4,2 punkty świadczy o istotności klinicznej wyniku).

### **Ocena bezpieczeństwa**

Podczas trwania badań zgony wystąpiły u maksymalnie 22,4% chorych i były najczęściej związane z zachłystowym zapaleniem płuc i chorobami sercowo-naczyniowymi. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Obserwowano działania niepożądane, objawiające się przede wszystkim w postaci guzków skórnych, które występowały u większości leczonych chorych.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem należały guzki skórne (u 65,3% chorych), ospałość/senność (u 29,3% chorych), zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej (u 19,5% chorych), halucynacje (u 18,3% chorych) oraz stan splątania (u 17,1% chorych). Większość zdarzeń miała łagodny stopień nasilenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Najczęściej były to reakcje w miejscu wkłucia z miejscową martwicą / zapaleniem podskórnej tkanki tłuszczowej / lokalna reakcja zapalna skóry (3,5% chorych) oraz ból w klatce piersiowej (1,4% chorych).

Zmiany miejscowe (guzki skórne), zdarzenia neuropsychiatryczne, ospałość/senność, omamy, zaburzenia poznawcze/zachowania, koszmary nocne, niedociśnienie ortostatyczne były najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w większości badań.

---

---

## Podgrupa chorych z przeciwwskazaniami do DBS

### Ocena skuteczności

Udowodniono, iż APO-CSI + OTD w ciągu doby znamiennie statystycznie skraca czas trwania stanów off o około 36% oraz zwiększa procentowy udział stanów on o 48% (dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy).

Ponadto, zastosowanie APO-CSI + OTD umożliwia redukcję dawki L-DOPY w czasie 12 miesięcy.

Biorąc pod uwagę fakt, że – jak wspominają autorzy badania – wyniki te miały swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych, można je uznać za istotne klinicznie.

Na podstawie wyniku testu Stroop'a (kolory) w czasie 12 miesięcy wykazano skuteczność działania APO-CSI + OTD w poprawie funkcji poznawczych (zmiana o około 6%).

Odnosnie pozostałych punktów oceniających funkcje ruchowe oraz neuropsychologiczne i poznawcze nie odnotowano różnic przed i po zastosowaniu APO-CSI + OTD.

Jedyny wynik, dla którego zaobserwowano znamienne statystycznie pogorszenie wyniku to koncentracja uwagi oceniona na podstawie testu łączenia punktów – część A w czasie 12 miesięcy (zmiana o około 25%).

### Ocena bezpieczeństwa

W czasie stosowania APO-CSI + OTD, w ciągu 12 miesięcy, u wszystkich chorych zaobserwowano małe swędzące guzki w miejscu iniekcji, które uznano za działanie niepożądane.

#### Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem APO u chorych na PD został oceniony jako pozytywny.

#### Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa APO-CSI

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z ChPL Dacepton® oraz komunikaty PRAC, dokumenty wydane przez FDA oraz rekord pochodzący z bazy ADRReports.

Wszystkie odnalezione dokumenty są spójne odnośnie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych. Zaburzeniami szczególnie istotnymi z punktu widzenia praktyki klinicznej są przede wszystkim reakcje w miejscu podania i inne reakcje miejscowe, zaburzenia

---

neuropsychiatryczne, sedacja, senność, zawroty głowy/uczucia zbliżającego się omdlenia, ziewanie, nudności i wymioty.

Analiza danych zawartych w ADRReports wykazała, iż najczęściej w czasie terapii APO można spodziewać się zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń psychicznych i układu nerwowego.

### **Wnioski końcowe**

Analiza skuteczności APO-CSI względem OTD (głównego komparatora) wykazała znamienne przewagę APO-CSI dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zaobserwowano znamienne statystycznie poprawę kontroli objawów ruchowych i pozaruchowych oraz poprawę jakości życia chorych, a także brak istotnego zwiększenia ryzyka pogorszenia sprawności umysłowej, czy objawów neuropsychiatrycznych.

Z kolei dla porównania względem DBS (dodatkowego komparatora) wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy grupami dla niektórych punktów końcowych, m.in. dziennej liczby stanów *on* z nieuciążliwymi dyskinezami, poprawy sprawności ruchowych w skali UPDRS-III (*on score*), zmian w nasileniu depresji w skali BDI, ocenie sprawności wzrokowo-ruchowej, wzrokowo-przestrzennej, czy dla większości wyników w testach oceniających zmiany w zaburzeniach funkcji płata czołowego. Znamienne statystycznie korzyści dla APO-CSI wykazano odnośnie objawów neuropsychiatrycznych. Wykazano przewagę DBS m.in. w poprawie kontroli dyskinez, redukcji stanów *off* oraz dawek leków przeciwparkinsonowych. Należy jednak podkreślić, iż DBS stanowi komparator jedynie w niewielkiej części populacji i wyniki dla analizy APO-CSI względem DBS należy traktować jako uzupełniające źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej terapii.

Z kolei, uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona na populacji ogółem i w podgrupie chorych z przeciwwskazaniami do DBS dostarczyła dodatkowych danych wskazujących, że terapia APO-CSI pozwala na skuteczną poprawę funkcji ruchowych, bez pogorszenia (a w niektórych sytuacjach polepszenia) funkcji poznawczych.

Analiza bezpieczeństwa APO-CSI wykazała, że lek ten charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa. Po dodaniu opiniowanej technologii do OTD na ogół nie powoduje ona zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane były z reakcjami w miejscu podania o łagodnym nasileniu. Obserwowano także zaburzenia neuropsychiatryczne, które należy wziąć pod uwagę podczas kwalifikacji do leczenia. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania APO-

---

CSI i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa APO-CSI jest korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie APO-CSI w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u chorych na chorobę Parkinsona.

## 6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, iż apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym jest lekiem o udowodnionej skuteczności. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu APO-CSI pozwala ponadto wnioskować, iż apomorfina ma korzystny profil bezpieczeństwa.

W praktyce klinicznej leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u chorych na chorobę Parkinsona w Polsce jest oparte na kontynuacji niedostatecznie skutecznej terapii doustnej (OTD) oraz – w przypadku chorych spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegu – zastosowaniu głębokiej stymulacji mózgu (DBS). Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba medyczna polegająca na braku dostępu chorych do jedynej swoistej opcji terapeutycznej wpływającej korzystnie na funkcjonowanie chorych na chorobę tj. do terapii apomorfina.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie uznano refundowane ze środków publicznych preparaty stanowiące optymalną terapię doustną za główny komparator dla APO-CSI. W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji APO-CSI, terapia ta umożliwi redukcję (u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia) leczenia doustnego, które nadal będzie kontynuowane u chorych na PD razem z APO-CSI, jednak w zmniejszonych dawkach, dzięki czemu chory będzie narażony na mniej działań niepożądanych ze strony OTD.

Ponadto, za komparator dodatkowy uznano DBS, gdyż jest to leczenie refundowane, odpowiednie dla pewnej grupy chorych. W polskich wytycznych klinicznych APO-CSI i DBS są wskazane do stosowania u chorych ze zdiagnozowaną PD trwającą co najmniej 5 lat, gdy OTD jest niewystarczająca. Ponadto, wymienia się czynniki, takie jak: wiek >70. r.ż. czy depresja, których wystąpienie ogranicza zastosowanie DBS, natomiast nie ogranicza

---



stosowania apomorfiny. Dodatkowo, w przeprowadzonym badaniu ankietowym (szczegółowy opis przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [2]), eksperci kliniczni wskazali, iż w grupie chorych kwalifikujących się do DBS, ze względu na stopień zaawansowania choroby i nasilenia objawów, u ok. 40-50% chorych leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane ze względu na przeciwwskazania. Niniejsza analiza nie dotyczy chorych o powyższych ograniczeniach. Jednakże, biorąc pod uwagę rzadkość analizowanej choroby, a przez to potencjalne ograniczenia dotyczące możliwości odnalezienia badań najwyższej jakości w populacji ogólnej, podjęto decyzję o uwzględnieniu DBS jako komparatora dla APO-CSI dla poszerzenia zakresu dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

W niniejszej analizie brano pod uwagę także chorych, u których nie ma przeciwwskazań do DBS – w tym przypadku porównanie APO-CSI względem DBS pozwoliło na analizę skuteczności i bezpieczeństwa w grupie chorych spełniających kryteria do obu metod leczenia, jednak leczonych APO-CSI, np. ze względu na obawy związane z DBS. Niniejsza analiza dotyczyła populacji ogółem, niezależnie od przeciwwskazań do terapii DBS, z tego powodu porównanie APO-CSI względem DBS należy przede wszystkim traktować jako źródło dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, natomiast porównanie względem głównego komparatora (OTD) – jako porównanie kluczowe dla wniosków z analizy.

Stosowanie APO-CSI w analizowanej grupie chorych należy zakwalifikować do rzadkich, gdyż na podstawie informacji pochodzących ze środowiska chorych oraz z PTChP można przyjąć, że liczba chorych leczonych apomorfina podawaną podskórnie nie powinna przekroczyć 60 chorych [16]. Podobną liczebność populacji wskazali ankietowani eksperci kliniczni, według których szacunkowa liczba chorych, u których możliwe byłoby rozpoczęcie terapii APO-CSI, w przypadku pozytywnej opinii dotyczącej refundacji, wynosiłaby około 60-80 chorych w pierwszym roku oraz 120 chorych w drugim roku refundacji terapii [2]. Zatem, pomimo, iż apomorfina nie ma formalnie statusu leku sierocego, ze względu na wąską grupę chorych, w której będzie stosowana należy uznać, iż powinna być traktowana jako lek sierocy. W związku z powyższym, nie powinien dziwić fakt, że odnalezione badania obejmowały niewielkie grupy chorych. Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta na badaniach dotyczących licznych ( $\geq 20$  chorych) i szerszych niż predefiniowane grup chorych umożliwiła przeprowadzenie pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jakość życia, ocena stanów *on* i *off*, funkcji i powikłań ruchowych, nasilenia dyskinez i są kluczowe w czasie wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wagę pozostałych punktów końcowych również określono jako krytyczną (ocena funkcji neuropsychiatrycznych i poznawczych oraz dawki leków przeciwparkinsonowych), pomimo, że punkty te nie są bezpośrednio związane z przedmiotem analizy (APO-CSI stosowany u chorych z fluktuacjami ruchowymi), są one istotne klinicznie w opinii analityków. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono na krytyczną. Szczegółowy opis oceny jakości i wagi danych z badań przedstawiono w podrozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Metodyka dostępnych badań wpłynęła na ograniczenie tej wiarygodności. Nie odnaleziono badań z randomizacją, co można uzasadnić, biorąc pod uwagę fakt, że zaawansowana choroba Parkinsona jest ciężkim schorzeniem, w którym dobór terapii powinien opierać się na kryteriach kwalifikacji do danego leczenia i doświadczeniem lekarskim, natomiast biorąc pod uwagę rzadkość choroby i ograniczoną liczbę ośrodków prowadzącą terapię chorych na zaawansowaną PD, proces rekrutacji jest utrudniony. Włączone publikacje obejmowały badania z grupą kontrolną, oraz badania jednoramienne, które ze względu na brak randomizacji były potencjalnie obciążone ryzykiem błędu zrównoważenia początkowych czynników zakłócających. Minimalizację tego błędu udało się uzyskać, dzięki zestawieniu zmian między wartościami początkowymi a końcowymi dla ocenianych punktów końcowych. Z tego powodu należy uznać, iż badania porównujące APO-CSI względem OTD (publikacje *EUROPAR 2011*, *Di Rosa 2003*, *Morgante 2004*) oraz DBS (publikacje *De Gaspari 2006*, *Antonini 2010*, *Alegret 2004*) stanowiły wiarygodne podstawy do wykonania analizy. Badaniem, z którego wyniki należy traktować z wyjątkową ostrożnością, jest badanie *Elia 2012*, w którym początkowa charakterystyka demograficzna populacji znacznie różniła się między grupami oraz w którym niemożliwe było obliczenie zmian względem wartości początkowych, a jedynie zestawienie wyników końcowych. Z tego powodu, dane z niniejszej publikacji należy traktować wyłącznie jako informacje, będące podstawą do wyciągnięcia wniosków o ograniczonej wiarygodności. Po uwzględnieniu zróżnicowania włączonych do analizy badań oraz ze względu na fakt, iż wyniki badań eksperymentalnych są zbieżne z wynikami pochodzącymi z badań obserwacyjnych stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest stosunkowo wysoka.

W przypadku badań porównujących APO-CSI względem OTD autorzy publikacji nie podali szczegółowych informacji na temat terapii OTD. Dotyczyło to braku opisu stosowanych dawek i dawkowania leków, a w badaniu *EUROPAR 2011* nie podano także informacji na temat leków, które wchodziły w skład OTD. Należy jednak mieć na uwadze, że terapia lekami przeciwparkinsonowymi jest wysoce zindywidualizowana, a fakt, iż włączone badania *EUROPAR 2011* oraz *Di Rosa 2003* były prowadzone w krajach europejskich, pozwala podejrzewać, że terapia była zgodna z europejskimi standardami, które mogą jedynie nieznacznie odbiegać od postępowania w Polsce.

W związku z ograniczeniem dotyczącym braku opublikowanych wyników wyrażonych jako zmiana względem wartości początkowej, postanowiono zastosować metodę imputacji odchyleń standardowych, zgodną z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, którą szczegółowo opisano w rozdziale 3.8. Przeprowadzona analiza wrażliwości dla obliczonego współczynnika korelacji  $r=0,75$  (oceny istotności statystycznej dokonywano na podstawie przedziałów ufności) wykazała, że uzyskane wyniki w większości wykazały stabilność i można je traktować jako wiarygodne. Jedynymi punktami końcowymi, dla których wykazano wrażliwość na założenia dotyczące współczynnika korelacji dla porównania APO-CSI + OTD względem OTD były: ocena nasilenia objawów pozaruchowych w skali NMSS – podskala „uwaga” oraz „żołądek i jelita”, natomiast dla porównania APO-CSI względem DBS były to: nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI, nasilenie depresji w skali HDRS-17, zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE, zaburzenia funkcji płata czołowego – wynik testu TMT B oraz dawkowanie leków przeciwparkinsonowych.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. W analizie uwzględniono zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Populacja leczona w badaniach włączonych do głównej analizy jest spójna z populacją docelową opisaną we wniosku refundacyjnym. Odnaleziono także badania przeprowadzone w rzeczywistej populacji chorych z fluktuacjami ruchowymi z krajów europejskich, w związku z czym podobnych efektów leczenia można się spodziewać w polskiej populacji. Analiza oparta na badaniach obserwacyjnych pozwala więc odnieść rezultaty z leczenia na praktykę kliniczną w Polsce. Ponadto, wyniki badań eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych.

Stosowana w badaniach interwencja była zgodna z ChPL Dacepton®. Pomimo, iż w niektórych badaniach autorzy publikacji nie podali szybkości wlewu APO-CSI lub

konkretnego dawkowania leku, nie uznano iż jest to znaczące ograniczenie analizy, gdyż zgodnie z ChPL Dacepton® dawkowanie należy dostosować do odpowiedzi chorego, a polskie wytyczne wskazują szeroki zakres dawek (od 30 do 160 mg/dobę według Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych (PTChP) [5]) w jakim można stosować APO-CSI. W badaniach *Manson 2002* oraz *Pietz 1998* APO-CSI podawano także w porze nocnej, co nie jest zalecane (pod warunkiem, że jest to konieczne) wg ChPL Dacepton® ze względu na możliwość wystąpienia tolerancji na leczenie. W badaniu *Manson 2002* tylko 14,1% chorych było leczonych 24-godzinnymi infuzjami, przy czym wyniki badania nie wykazały wzrostu zapotrzebowania na dobowe dawki leku z upływem czasu, kiedy stosowano nadprogowe dawki leku. Podobne rezultaty uzyskano w badaniu *Pietz 1998*, gdzie również nie wykazano istotnej różnicy w zmianie dawkowania APO-CSI w czasie. Za ograniczenie w zakresie zastosowanej interwencji uznano brak informacji o drodze podania leku w badaniu *Kimber 2017*. Jednak biorąc pod uwagę fakt, iż APO-CSI jest standardowo stosowana we wlewach podskórnych, uznano że w badaniu *Kimber 2017* również postępowano zgodnie z zalecaną praktyką, zwłaszcza, że autorzy publikacji powoływali się na zalecenia konsensusu ekspertów odnośnie dawkowania leku.

W badaniu *Tyne 2004* wyniki analizowano łącznie dla grup stosujących APO-CSI oraz APO SC. Stanowi to ograniczenie analizy, jednak ze względu na fakt, iż badanie to włączono do uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz ze względu na analizę wybranych punktów końcowych, przede wszystkim dotyczących bezpieczeństwa (odnośnie skuteczności oceniano tylko zmianę dawkowania leków przeciwparkinsonowych), należy uznać iż nie wpływa to znacznie na interpretację wyników, gdyż profil bezpieczeństwa APO SC i APO-CSI jest spójny, co potwierdzają chociażby informacje dotyczące działań niepożądanych przedstawione w ChPL Dacepton® (brak rozróżnienia na formę podania leku – wlew / pojedyncze wstrzyknięcia). Podobne ograniczenie dotyczyło badania *Pietz 1998*, jednakże w tym przypadku tylko 4 chorych (8,2% wszystkich chorych) zmieniło terapię z APO SC na APO-CSI, a ich wyniki analizowane były tak jakby cały czas stosowali APO-CSI + OTD.

Wyniki analizy skuteczności wykazały dla większości punktów końcowych istotną statystycznie przewagę APO-CSI nad OTD. Dotyczyło to zarówno głównego punktu końcowego, czyli poprawy parametrów związanych z fluktuacjami motorycznymi, ale także wyników w zakresie powikłań ruchowych, zaburzeń neuropsychiatrycznych, jakości życia, czy nasilenia depresji. Podczas terapii APO-CSI możliwe jest także obniżenie dawek

doustnych leków przeciwparkinsonowych, w tym L-DOPY, co przyczynia się do redukcji fluktuacji i dyskinez, związanych z jej stosowaniem [94, 100]. Wyniki z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie są spójne z przedstawionymi w odnalezionych przeglądach systematycznych, w których autorzy zgodnie twierdzą, że terapia APO-CSI prowadzi do znacznej poprawy objawów motorycznych i może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych chorych. W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy, w których przeprowadzono metaanalizy. Przegląd *Xie 2014* dotyczył terapii opartej na ciągłej stymulacji dopaminergicznej (w tym APO-CSI) ogółem, więc nie można było na jego podstawie wyciągnąć szczegółowych wniosków na temat terapii APO-CSI. Z kolei, przegląd *Deleu 2004* zawiera wyniki spójne z uzyskanymi w ramach niniejszej analizy dla najważniejszych punktów końcowych. Czas trwania stanów *off* – jeden z najważniejszych punktów końcowych w niniejszej analizie – w grupie APO-CSI po roku obserwacji uległ skróceniu względem wartości początkowych od 51% (w badaniu *De Gaspari 2006*) do 60% (w badaniu *Di Rosa 2003*), z kolei w ciągu 24 mies. o 60% (w badaniu *Di Rosa 2003*) do 49% w ciągu 60 mies. czasu obserwacji (publikacja *Antonini 2010*). Wyniki z uzupełniającej analizy skuteczności również mieściły się w podobnym zakresie (w zależności od okresu obserwacji: o średnio 59% (od około 36% do około 80%)). Podobnie, w przeglądzie *Deleu 2004*, metaanaliza wykazała skrócenie czasu trwania stanów *off* o 60% w średnim czasie obserwacji 32,1 mies.

Ocena bezpieczeństwa oceniona w analizie głównej i uzupełniającej jest zgodna z informacjami odnalezionymi w przeglądach systematycznych i ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, na stronach EMA, FDA i ADRReports oraz przedstawionymi w ChPL Dacepton®. Jako najczęściej występujące wymienia się reakcje w miejscu podania, w tym guzki skórne, i inne reakcje miejscowe oraz rzadziej występujące zaburzenia neuropsychiatryczne, czy niedociśnienie ortostatyczne. Zarówno ChPL, jak również publikacje ekspertów klinicznych [45, 71] nie wskazują aby zdarzenia te prowadziły do konieczności przerwania terapii lub istotnie wpływających na terapię. Rekcje miejscowe można zminimalizować np. zmieniając miejsca wstrzyknięcia lub ewentualnie stosując w miejscach występowania guzków i stwardnienia ultrasonoterapię, zaburzenia neuropsychiatryczne mogą pojawić się podczas każdej terapii lekami dopaminergicznymi, natomiast niedociśnieniu ortostatycznemu można zapobiec stosując domperidon.

Przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (*The U.S. National Institutes of Health*) wykazało istnienie 2 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 1 badanie trwające, w fazie po

zakończonych rekrutacji chorych oraz 1 badanie o nieznanym statusie. Nie odnaleziono rekordów dotyczących badań zakończonych. Z kolei w rejestrze *EU Clinical Trials Register* zidentyfikowano 1 rekord dotyczący badania trwającego. W rejestrach nie opublikowano wyników dla odnalezionych badań, dlatego trudno określić jak mogą one wpłynąć w przyszłości na analizę skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI. Jedynym badaniem, którego wyniki mogą przyczynić się do zwiększenia źródeł wiarygodnych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii APO-CSI jest odnalezione w rejestrach badanie TOLEDO. Jest to podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie, porównujące APO-CSI względem placebo u chorych na zaawansowaną PD. Planowane zakończenie badania przypada na lipiec 2017 r. Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy klinicznej były spójne dla badań już opublikowanych, można się spodziewać, że wyniki dla badań odnalezionych w rejestrach będą zbliżone. Uwzględniając te dane wydaje się być zasadnym określenie ryzyka błędu publikacji (ang. *publication bias*) na poziomie niskim.

Problem związany z brakiem dostępu chorych do niezbędnych metod leczenia poruszyła Fundacja na Rzecz Chorych na Parkinsona w 2015 r. [16], proponując powołanie Zespołu Koordynacyjnego kontrolującego wydatki związane z leczeniem oraz dostęp do lepszej terapii i opieki medycznej chorych na PD. Ponadto, w 2014 r. Zespół Parlamentarny ds. Chorób Rzadkich [48, 49], na podstawie opinii ekspertów, wydał stanowisko, w którym rekomenduje APO-CSI wyselekcjonowanym grupom chorych (nie wyszczególniono jednak jakim). Zwrócono uwagę na fakt, że Polska jako jedno z nielicznych państw Unii Europejskiej, nie refunduje terapii infuzyjnych przeznaczonych do leczenia PD, co powoduje, iż grupa chorych z zaawansowanym stadium choroby Parkinsona pozostaje bez żadnej opcji terapeutycznej, gdyż nie dla wszystkich chorych obecnie refundowana metoda DBS jest skuteczna i nie wszyscy chorzy spełniają kryteria włączenia do tej terapii. Obecnie, w Polsce około 30-40% wstępnie kierowanych do zabiegu chorych nie przechodzi tej kwalifikacji. Ponadto, zabieg DBS związany jest z występowaniem niezbyt częstych, ale ciężkich powikłań śródoperacyjnych, takich jak: możliwość pogorszenia mowy, zaburzenia emocjonalne (depresja, hipomania, próby samobójcze), ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych (głównie w zakresie funkcji wykonawczych i fluencji słownej). Najpoważniejszym powikłaniem jest ryzyko krwawienia śródmózgowego w trakcie zabiegu operacyjnego oraz możliwość rozwoju infekcji po zabiegu. Dodatkową wadą DBS jest możliwość wyłączenia się stymulatora w polu magnetycznym, co między innymi ogranicza wykonywanie niektórych badań i zabiegów medycznych. Zabieg DBS wymaga odstawienia leków dopaminergicznych, co wiąże się nie tylko z nawrotem objawów ruchowych, ale także

---

z pojawieniem się nasilonego niepokoju i lęku. Powrót do dotychczasowej terapii przeciwparkinsonowskiej następuje natychmiast po zabiegu, dzięki czemu możliwe jest zminimalizowanie ryzyka wystąpienia złośliwego zespołu poneuroleptycznego [4, 5, 68].

Terapię alternatywną do DBS stanowi leczenie za pomocą dojelitowych wlewów L-DOPY. Podczas gdy zabieg DBS obarczony jest ryzykiem wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań śródoperacyjnych, tak w przypadku dojelitowych wlewów L-DOPY powikłania te są mniej poważne, ale ryzyko ich wystąpienia jest wysokie [39]. Najczęstsze powikłania związane z ciągłym dojelitowym podawaniem L-DOPY wynikają z długotrwałego utrzymywania PEG oraz awarii systemu podającego lek (pompa, cewniki). Zwraca się także uwagę na występowanie polineuropatii u chorych przewlekle leczonych wlewami L-DOPY [5].

Spośród dostępnych metod terapeutycznych dla chorych na zaawansowaną PD, gdy objawy choroby nie poddają się skutecznej kontroli OTD, apomorfina zdaje się być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia. W porównaniu do DBS obciążona jest mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o mniejszym nasileniu, do których należą głównie zmiany skórne. Dojelitowy wlew L-DOPY jest obecnie w Polsce terapią nierefundowaną. Mimo iż ta forma leczenia (w postaci produktu leczniczego Duodopa®) uzyskała pozytywną, warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT (warunkiem refundacji jest zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową), terapia APO-CSI nadal pozostaje mniej inwazyjną formą leczenia niż dojelitowy wlew L-DOPY, który wymaga założenia przezskórnej gastrostomii, a wadą pompy, za pomocą której podaje się lek, jest jej wielkość i ciężar. Ponadto, aby zachować stabilność leku, kasetki z L-DOPĄ w postaci żelu należy przechowywać w niskiej temperaturze oraz doprowadzić do temperatury pokojowej przed ich użyciem, a niezastosowanie do tych zaleceń może przyczynić się do niedokładnego dawkowania leku [15, 64, 66].

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, że terapia APO-CSI stanowi skuteczną i bezpieczną metodę leczenia osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych, będącą opcją terapii zaawansowanej PD o korzystnym stosunku korzyści do ryzyka.

---

## 7. Załączniki

### 7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 60

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla apomorfiny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Multicenter, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apomorphine sc Infusion in Parkinson's Disease Patients With Motor Complications Not Well Controlled on Medical Treatment (TOLEDO)	NCT02006121	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Britannia Pharmaceuticals Ltd.	RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne), podwójnie zaślepione	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI w porównaniu z PLC u chorych na zaawansowaną PD z fluktuacjami motorycznymi nieodstatecznie kontrolowanymi obecną terapią.	Grudzień 2013	Lipiec 2017
Prospective, Randomised, Comparative Study Comparing Efficacy of Continuous Apomorphine Infusion Versus Usual Dopaminergic Per os Treatment on Cognitive and Neuropsychological Functions in Parkinson's Disease: a Clinical and PET-scan Study	NCT01039090	Nieznany	Rennes University Hospital	RCT, otwarte	Ocena skuteczności i wpływu APO-CSI na zdolności poznawcze i funkcje neuropsychologiczne u chorych na PD	luty 2009	Sierpień 2014



Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
<i>EU Clinical Trials Register</i>							
TOLEDO Multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of apomorphine subcutaneous infusion in Parkinson's disease patients with motor complications not well controlled on medical treatment	2013-000980-10	Badanie trwające	Britannia Pharmaceuticals Limited	RCT, podwójnie zaślepione	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI w porównaniu z PLC u chorych na zaawansowaną PD z fluktuacjami motorycznymi nieodstatecznie kontrolowanymi obecną terapią.	październik 2013	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2017 r.

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 61.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*
#1	Parkinson OR "Parkinson's disease" OR "Parkinson disease" OR "Parkinsons disease" OR "Parkinson's syndrome" OR "paralysis agitans" OR "shaking palsy"	98 124	5 948	113 989
#2	Apomorphine OR Dacepton OR "APO-Go" OR "Apo Go" OR Apofin OR Britaject OR Apokinin OR Apokyn OR Dopaceptin OR Apomine	11 599	312	11 222^^
#3	#1 AND #2	1 773	111^	2 163
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 577 591	n/d	13 050 127^^^
#5	#3 AND #4	1 227	n/d	1 447

\*ab – ang. *abstract* – streszczenie; ti – ang. *title* – tytuł; ot – ang. *original title* – tytuł oryginalny; kw – ang. *keyword* – słowo kluczowe

^ publikacje odnalezione w The Cochrane Library: baza CENTRAL – 94, inne niż baza CENTRAL – 17

^^ zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^^^ zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 24.02.2017 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 62.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	(Apomorphine OR Dacepton) AND Parkinson	7
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	(Apomorphine OR Dacepton) AND Parkinson	133
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(Apomorphine OR Dacepton)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	(Apomorphine OR Dacepton) AND Parkinson	56
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	(Apomorphine OR Dacepton) AND Parkinson	33
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(Apomorphine OR Dacepton) AND Parkinson	26
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Apomorfina	0
	Dacepton	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 24.02.2017 r.

## 7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 63.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Timpka 2016</i> [81]	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) / Klasyfikacja AOTMIT: IB / Skala AMSTAR: 3/11	Baza PubMed; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Raport Navigate PD, Data przeszukania baz: czerwiec 2015 r.	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania ciągłej stymulacji dopaminergicznej u chorych PD.	30 publikacji, w tym 3 dla APO-CSI. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * <i>Volkman 2013</i> (przeгляд systematyczny); * <i>Martinez-Martin 2015</i> (badanie pierwotne).	W odniesieniu do APO-CSI udowodniono, że jest to mało inwazyjna terapia skuteczna w zakresie poprawy funkcji motorycznych i niemotorycznych u chorych na PD. Wskazanie do APO-CSI nie jest ograniczone wiekiem chorych i może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z lekką do umiarkowanej demencją. Z kolei DBS może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych, u których występują znaczne drżenia oraz chorych z dyskinezami prowadzącymi do niesprawności u chorych poniżej 70-75. r.ż., bez depresji. Wszystkie terapie charakteryzują zalety i wady, i z tego powodu każda z nich powinna być omówiona z chorym przed dokonaniem wyboru leczenia.
<i>MDS 2015 (Fox 2015 [76], Goetz 2005 [77], MDS 2002 [78])</i>	4/5 (brak przedstawionej zastosowanej strategii wyszukiwania) / Klasyfikacja AOTMIT: IB / Skala AMSTAR:	Baza Medline; Baza The Cochrane Library; listy referencyjne. Data przeszukania baz: grudzień 2013 r.	Ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i wpływu na praktykę kliniczną leczenia PD (w tym odrębny przegląd dla APO)	Dla APO-CSI: w 2002 roku: 4 publikacje. W latach 2005 i 2015 nie zidentyfikowano nowych badań. Badania spełniające kryteria włączenia do	APO-CSI jest lekiem skutecznym w kontroli objawów ruchowych (w skojarzeniu z L-DOPA) i fluktuacji ruchowych oraz użytecznym w praktyce klinicznej. Bezpieczeństwo APO-CSI jest akceptowalne, pod warunkiem monitorowania niedokrwistości hemolitycznej. Leczenie APO w monoterapii, w celu kontroli objawów PD, ma status leczenia eksperymentalnego.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	7/11.			niniejszej analizy: * Pietz 1998; * Pinter 1998; * Hughes 1993; * Frankel 1990.	
Pilleri 2015 [79]	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) / Klasyfikacja AOTMiT: IB / Skala AMSTAR: 3/11	Baza Medline; Strona www.clinicaltrials.gov.	Zalety i wady metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na PD z dyskinezami.	Nie podano informacji na temat liczby włączonych badań. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: badania pierwotne: * Pinter 1999; * Manson 2002; * De Gaspari 2006; * Garcia-Ruiz 2008; * Antonini 2007. przegląd systematyczny: * Deleu 2004.	APO-CSI oraz DBS wskazane są u chorych na zaawansowaną PD z opornymi dyskinezami. Jednakże terapie te są drogie, charakteryzują je restrykcyjne kryteria umożliwiające chorym włączenie do leczenia i potencjalnie mogą powodować działania niepożądane. Prowadzą natomiast do znacznej poprawy objawów motorycznych i mogą stanowić opcję terapeutyczną dla niektórych chorych.
Xie 2014 [83]	5/5 / Klasyfikacja AOTMiT: IA / Skala AMSTAR: 8/11.	Baza Medline; Baza Embase Baza The Cochrane Library. Data przeszukania baz: luty 2014 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ciągłej stymulacji dopaminergicznej na podstawie badań RCT.	20 publikacji, w tym 1 dla APO-CSI. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * Martinez-Martin 2011.	Chorzy leczeni za pomocą ciągłej stymulacji dopaminergicznej wykazują znaczące złagodzenie objawów PD, o czym świadczy poprawa wyników z zakresu UPDRS, a także skrócenie stanów off w porównaniu z PLC. Terapia ta jest związana ze znacznie wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych niż PLC, np. zwiększenia dyskinez.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					Mimo ograniczeń tej metaanalizy, można stwierdzić, że ciągła stymulacja dopaminergiczna może dodatkowo złagodzić objawy u chorych na PD z powikłaniami ruchowymi.
Volkman 2013 [82]	4/5 (brak przedstawionej zastosowanej strategii wyszukiwania) / Klasyfikacja AOTMiT: IB / Skala AMSTAR: 3/11.	Baza Medline; Baza Embase. Data przeszukania baz: maj 2012 r.	Przegląd literatury mający na celu odnalezienie publikacji pozwalających wskazać najbardziej odpowiednią terapię dla chorych na zaawansowaną PD z powikłaniami ruchowymi, niedostatecznie kontrolowanymi konwencjonalnym leczeniem.	81 publikacji, w tym 16 dla APO-CSI. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Elia 2012;</li> <li>⊗ Antonini 2010;</li> <li>⊗ Garcia-Ruiz 2008;</li> <li>⊗ Alegret 2004;</li> <li>⊗ Morgante 2004;</li> <li>⊗ Tyne 2004;</li> <li>⊗ Di Rosa 2003;</li> <li>⊗ Manson 2002;</li> <li>⊗ Pietz 1998.</li> </ul>	Obecnie, najwyższy poziom dowodów naukowych dotyczący leczenia stanów <i>off</i> , fluktuacji <i>on/off</i> , czy dyskinez istnieje dla DBS. Jednakże w codziennej praktyce klinicznej decyzje terapeutyczne często muszą być podejmowane u chorych, którzy nie mieszczą się ściśle w kryteriach włączenia / wykluczenia do badań klinicznych. Natomiast należy również uwzględnić inne czynniki, tj. ciężkość współistniejących zaburzeń poznawczych, psychiatrycznych, mowy, równowagi i ogólnych. Konieczna jest wielowymiarowa analiza czynników wpływających na jakość życia chorego oraz przeciwwskazań do stosowania poszczególnych terapii.
Clarke 2009 [74]	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) / Klasyfikacja	Baza Medline; Baza The Cochrane Library; czasopisma naukowe ( <i>The Lancet</i> , <i>British Medical Journal</i> , <i>Journal of the American Medical Association</i> and <i>New England Journal of Medicine</i> ,	Porównanie efektywności klinicznej i kosztów dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanej PD, u chorych u których dostępna farmakoterapia doustna nie przynosi	27 publikacji., w tym 3 badania dla APO-CSI. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Garcia Ruiz 2008;</li> <li>⊗ De Gaspari</li> </ul>	Wyniki większości badań wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów ruchowych, codziennej aktywności, proporcji czasu w okresie czuwania w stanie <i>on</i> i <i>off</i> względem stanu początkowego, w przypadku każdej z rozpatrywanych metod leczenia (tj. APO-CSI, DBS i dojelitowych wlewów L-DOPY). Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia związane z metodyką dostępnych badań. Częstości zgłaszanych zdarzeń niepożądanych nie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	AOTMIT: IB / Skala AMSTAR: 6/11.	<i>Movement Disorders, Neurology, Parkinsonism and Related Disorders</i> ; listy referencyjne. Data przeszukania baz: marzec 2009 r.	zadowalających wyników lub nie jest już skuteczna.	2006.	była odpowiednio raportowana w większości badań i z tego powodu nie możliwe jest wiarygodne przedstawienie profilu bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Biorąc pod uwagę ograniczenia przeglądu (brak badań wysokiej jakości, niespójna ocena wyników w poszczególnych badaniach) stwierdzono, że każda z ocenianych metod leczenia może przynosić dodatkową korzyść u chorych, u których najlepsze dotychczasowe leczenie nie jest już skuteczne, nie można natomiast ocenić, która z nich jest najbardziej efektywna klinicznie lub kosztowo. Dlatego wybór terapii powinien opierać się na indywidualnej historii choroby, wieku, współistniejącej chorobowości i ryzyku działań niepożądanych; ze względu na praktyczne różnice w prowadzeniu rozważanych terapii istotne jest również uwzględnienie preferencji chorego.
<b>NCC-CC 2006 [80]</b>	4/5 (brak przedstawionej zastosowanej strategii wyszukiwania) / Klasyfikacja AOTMIT: IB / Skala AMSTAR: 5/11.	Baza Medline; Baza Embase; Baza The Cochrane Library; Baza CINAHL (ang. <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i> ). Data przeszukania baz: luty 2005 r.	Opracowanie narodowych wytycznych dotyczących postępowania i leczenia chorych na PD. W zakresie przeglądu przeprowadzonego dla APO – ocena skuteczności APO w porównaniu ze standardowym leczeniem doustnym u chorych na późną postać PD.	10 publikacji dla APO-CSI. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>Manson 2002</i> ; ⊗ <i>Pietz 1998</i> ; ⊗ <i>Hughes 1993</i> ; ⊗ <i>Frankel 1990</i> .	APO-CSI może być stosowana w celu redukcji stanów <i>off</i> i dyskinez u chorych na PD z ciężkimi powikłaniami ruchowymi. Rozpoczęcie terapii powinno być ograniczone wyłącznie do wyspecjalizowanych ośrodków, dysponujących możliwością właściwego monitorowania.
<b>Deleu 2004 [75]</b>	5/5 / Klasyfikacja	Baza Medline;	Kompleksowa ocena stosowania APO w różnych	17 publikacji, w tym 11 badań dla APO-	Włączone badania wykazały, że APO-CSI są skuteczne w zakresie przerywaniu stanów <i>off</i> , redukcji

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	AOTMiT: IA / Skala AMSTAR: 5/11.	Baza Embase; Baza Current Contents; Baza The AdisBase; podręczniki medyczne listy referencyjne. Data przeszukania baz: maj 2004 r.	wskazaniach u chorych na PD.	CSI. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Manson 2002;</i></li> <li>⊗ <i>Pietz 1998;</i></li> <li>⊗ <i>Hughes 1993;</i></li> <li>⊗ <i>Frankel 1990.</i></li> </ul>	<p>dyskinez i poprawy wyników oceniających funkcje motoryczne. Ponadto, leczenie APO związane jest z możliwością znacznego ograniczenia stosowania L-DOPY.</p> <p>Zdarzenia niepożądane są zwykle łagodne i obejmują głównie reakcje skórne i zaburzenia neuropsychiatryczne. Częstość występowania tych zdarzeń jest wyższa u chorych leczonych ciągłym wlewem niż u chorych otrzymujących APO w powtarzanych wstrzyknięciach.</p> <p>Na podstawie wyników badań, rekomenduje się APO w ciągłym wlewie podskórnym lub powtarzanych wstrzyknięciach chorym na PD, kwalifikującym się do tego typu leczenia, w przypadku problemów z uzyskaniem kontroli objawów przy pomocy leczenia konwencjonalnego. Niskie dawki L-DOPY w połączeniu z wlewami APO-CSI w okresie czuwania są prawdopodobnie najbardziej skuteczną formą terapii. Leczenie APO-CSI powinno być rozważone przed kwalifikacją do bardziej inwazyjnych lub chirurgicznych zabiegów.</p>



## 7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 64

Ocena przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR

Pytanie		Publikacja							
		<i>Timpka 2016</i>	<i>Pilleri 2015</i>	<i>MDS 2015*</i>	<i>Xie 2014</i>	<i>Volkman 2013</i>	<i>Clarke 2009</i>	<i>NCC-CC 2006</i>	<i>Deleu 2004</i>
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze oraz kryteria włączenia i wykluczenia)?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – przez trzeciego analityka)?	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniami)?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak

Pytanie		Publikacja							
		<i>Timpka 2016</i>	<i>Pilleri 2015</i>	<i>MDS 2015*</i>	<i>Xie 2014</i>	<i>Volkman 2013</i>	<i>Clarke 2009</i>	<i>NCC-CC 2006</i>	<i>Deleu 2004</i>
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej lub danych nieopublikowanych)?	Nie	Tak	Nie*	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak

Pytanie		Publikacja							
		<i>Timpka 2016</i>	<i>Pilleri 2015</i>	<i>MDS 2015*</i>	<i>Xie 2014</i>	<i>Volkman 2013</i>	<i>Clarke 2009</i>	<i>NCC-CC 2006</i>	<i>Deleu 2004</i>
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Tak	Tak	Nie ma zastosowania	Tak	Tak	Tak
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Tak	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) za pomocą metody graficznej lub testu statystycznego, jeśli było to możliwe ( $\geq 10$ badań włączonych)?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie

Pytanie		Publikacja							
		<i>Timpka 2016</i>	<i>Pilleri 2015</i>	<i>MDS 2015*</i>	<i>Xie 2014</i>	<i>Volkmann 2013</i>	<i>Clarke 2009</i>	<i>NCC-CC 2006</i>	<i>Deleu 2004</i>
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu <u>oraz</u> każdego z włączonych badań)?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Suma punktów		3	3	7	8	3	6	5	5
<p>&lt;5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości            ≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości            ≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości</p>									

\*publikacje *Fox 2015, Goetz 2005, MDS 2002*

## 7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.6.1. APO-CSI vs OTD

#### 7.6.1.1. EUOPAR 2011

EUOPAR 2011 (publikacja <i>Martinez-Martin 2011</i> [90])		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, wieloośrodkowe</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> n/d;  <b>Zaślepienie:</b> brak;  <b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;  <b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b>            Dobór próby: ***;            Porównywalność: **;            Punkt końcowy: **;  <b>Wyniki dla populacji ITT*:</b> tak;  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;  <b>Sponsor:</b> EUOPAR (europejska, akademicka organizacja <i>non-profit</i>, powiązana z Europejskim Stowarzyszeniem ds. PD (ang. <i>European Parkinson's Disease Association</i>)), granty od Boehringer-Ingelheim, Britannia, UCB, Solvay oraz grupy ds. niemotorycznych objawów PD (ang. <i>Parkinson's disease non-motor group</i>);  <b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Europa);  <b>Okres obserwacji:</b> średnia (SD): 12,5 (11,5) mies.;  <b>Analiza statystyczna:</b> b/d;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona;</li> <li>⊗ ciężkie dyskinezy i fluktuacje <i>on/off</i> nieodpowiadające na zmiany w istniejącej terapii.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	APO-CSI + OTD	OTD
Liczba chorych, n (%)	17	17
Wiek, średnia (SD) [lata]	59,5 (11,7)	66,4 (7,0)
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	12,05 (4)	13,23 (4,7)
Stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr, mediana	4	3,9
Fluktuacje ruchowe – wynik w skali UPDRS-III, średnia (SD) [pkt]	36,94 (11,42)	20,06 (9,68)
Powikłania ruchowe – wynik w skali UPDRS-IV, średnia (SD) [pkt]	10,00 (6,43)	7,93 (5,43)
Nasilenie objawów	Wynik ogółem	
	105,94 (65,43)	47,65 (43,40)

<b>EUOPAR 2011 (publikacja Martinez-Martin 2011 [90])</b>			
pozaruchowych w skali NMSS, średnia (SD) [pkt]	Układ krążenia	4,65 (5,63)	1,29 (2,97)
	Sen	22,06 (11,47)	12,29 (9,58)
	Nastrój/Apatia	22,76 (19,85)	8,35 (10,33)
	Spostrzeganie	4,59 (6,92)	2,23 (5,03)
	Uwaga	12,82 (9,62)	6,00 (8,40)
	Żołądek i jelita	7,35 (7,35)	5,94 (5,97)
	Układ moczowy	10,70 (8,93)	4,29 (3,57)
	Aktywność seksualna	2,53 (5,96)	3,12 (6,58)
	Inne (różne)	18,47 (14,54)	4,12 (5,67)
Jakość życia – ocena w skali PDQ-8, średnia (SD) [pkt]		55,70 (19,80)	35,84 (23,10)
Dawka L-DOPY (LDE), średnia (SD) [mg]		1077,81 (446,26)	1028,18 (388,76)
<b>INTERWENCJA</b>			
Interwencja badana: <u>APO-CSI</u> : 12-16 godz./d.			
Interwencja kontrolna: <u>OTD</u> .			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ fluktuacje ruchowe – wynik w skali UPDRS-III;</li> <li>⊗ powikłania ruchowe – wynik w skali UPDRS-IV;</li> <li>⊗ nasilenie objawów pozaruchowych – wynik w skali NMSS;</li> <li>⊗ jakość życia – wynik w skali PDQ-8;</li> <li>⊗ dawka L-DOPY.</li> </ul>			
<b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b>			
Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do II etapu przeglądu, tj.:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ szczegółowe wyniki NMSS (podano wyłącznie wyniki dla konkretnych kategorii, odstąpiono od przedstawienia wyników dla poszczególnych pytań).</li> </ul>			

\*ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

### 7.6.1.2. Di Rosa 2003

<b>Di Rosa 2003 (publikacja Di Rosa 2003 [88] oraz Morgante 2004 [91])</b>	
<b>METODYKA</b>	
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, otwarte, jednośrodkowe</b>	
<b>Opis metody randomizacji:</b> n/d;	
<b>Zaślepienie:</b> częściowe;	
<b>Opis metody zaślepienia:</b> zaślepienie dotyczyło tylko osoby oceniającej wyniki (ang. <i>rater-blinded</i> );	
<b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 3 (10,0%) chorych (po 1 (3,3%) chorym w grupie APO-CSI z powodu zgonu po 18 miesiącach wskutek powikłań po złamaniu kości biodrowej oraz z powodu zakończenia udziału w badaniu z powodu zakażenia guzka w miejscu podania, 1 (3,3%) chory w grupie OTD zakończył udział w badaniu z powodu zapalenia płuc);	
<b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b>	
Dobór próby: ***;	
Porównywalność: **;	
Punkt końcowy: ***;	
<b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie;	
<b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIB;	

Di Rosa 2003 (publikacja Di Rosa 2003 [88] oraz Morgante 2004 [91])		
<p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1; jednostka zajmująca się PD przy Klinice Neurologii Uniwersytetu w Mesynie (Włochy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy Di Rosa 2003, 24 miesiące Morgante 2004;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na PD zdefiniowaną wg kryteriów Gelba i Gilmanna;</li> <li>⊗ ciężkie zaburzenia ruchowe w wywiadzie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &gt;65. r.ż.;</li> <li>⊗ nadwrażliwość na morfinę i jej pochodne;</li> <li>⊗ psychoza dopaminergiczna, niedociśnienie ortostatyczne, choroby płuc, wątroby, sercowo-naczyniowe;</li> <li>⊗ wynik w skali MMSE &lt;24 punktów.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
publikacja Di Rosa 2003 (okres obserwacji równy 12 mies.)		
Parametr	APO-CSI + OTD	OTD
Liczba chorych, n (%)	12	18
Wiek, średnia (SD) [lata]	55 (9)	56 (8)
Czas trwania PD, średnia (SD) [mies.]	122 (37)	111 (30)
Stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr, średnia (SD)	3,8 (0,5)	3,7 (0,6)
Czas trwania stanów <i>off</i> , średnia (SD) [godz.]	5 (1,527)	6 (1,7)
Nasilenie dyskinez w skali AIMS, średnia (SD) [pkt]	7,7 (1,2)	7,9 (1,3)
Nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS, średnia (SD) [pkt]	27 (7,6)	26 (7,4)
Nasilenie depresji w skali BDI, średnia (SD) [pkt]	21 (6,2)	19 (2,8)
Dawka L-DOPY, średnia (SD) [mg/d.]	775 (248,64)	750 (239,46)
publikacja Morgante 2004 (okres obserwacji równy 24 mies.)		
Liczba chorych	10	17
Wiek, średnia (SD) [lata]	54 (9)	56 (8)
Czas trwania PD, średnia (SD) [mies.]	120 (36)	122 (3)
Stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr, średnia (SD)	3,7 (0,5)	3,7 (0,6)
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MMSE, średnia (SD) [pkt]	27,6 (2,2)	27,5 (2,0)
Dawka L-DOPY, średnia (SD) [mg/d.]	780 (248)	760 (238)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u>: początkowo w dawce 2 mg (test APO), następnie dawka początkowa infuzji wynosiła 2 mg/godz., którą stopniowo zwiększano aż do dawki końcowej równej 100 mg/d., ze zmienną dawką 6-8 mg/godz.;</p> <p>Średnia (SD) dawka APO: 100 mg/d.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> <u>OTD</u> (L-DOPA): chorzy, którzy odmówili infuzji APO, otrzymywali swoje poprzednie leki.</p>		

**Di Rosa 2003 (publikacja Di Rosa 2003 [88] oraz Morgante 2004 [91])**

Dawkę modyfikowano w stosunku do stanu klinicznego chorego;

**Leczenie wspomagające:** domperidon – 60 mg/d., począwszy od 3. dnia przed podaniem APO (testem APO). W trakcie zwiększania dawki APO, zmniejszano stopniowo dawkę L-DOPY.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

Publikacja Di Rosa 2003:

- ⊗ stany off – czas trwania;
- ⊗ nasilenie dyskinez – wynik w skali AIMS;
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych – wynik w skali BPRS;
- ⊗ nasilenie depresji – wynik w skali BDI;
- ⊗ dawka L-DOPY;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Publikacja Morgante 2004:

- ⊗ stany off – czas trwania;
- ⊗ nasilenie dyskinez – wynik w skali AIMS;
- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych – wynik w skali MMSE;
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych – wynik w skali BPRS;
- ⊗ nasilenie depresji – wynik w skali BDI;
- ⊗ dawka L-DOPY;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

## 7.6.2. APO-CSI vs DBS

### 7.6.2.1. Elia 2012

**Elia 2012 [89]**

**METODYKA**

**Badanie eksperymentalne, nierandomizowane z grupą kontrolną, otwarte (w analizie uwzględniono 2 spośród 3 ramion, nieuwzględnione dane dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa dojelitowego wlewu L-DOPY)**

**Opis metody randomizacji:** n/d; alokacja do grup według preferencji – chorzy proszeni byli o samodzielny wybór metody leczenia;

**Zaślepienie:** brak;

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Skala Jadad:** 1/5 (badanie nierandomizowane, otwarte);

**Wyniki dla populacji ITT:** tak;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIC;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** co najmniej 12 miesięcy;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy na idiopatyczną PD, rozpoznaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona;
- ⊗ PD trwająca co najmniej 5 lat;
- ⊗ leczenie APO-CSI, DBS-STN lub dojelitowym wlewem L-DOPY trwające co najmniej rok (chorzy byli ustabilizowani na maksymalnych tolerowanych dawkach);
- ⊗ w czasie rozpoczynania ocenianego leczenia:



Elia 2012 [89]			
<ul style="list-style-type: none"> <li>* trwała odpowiedź na terapię L-DOPA;</li> <li>* upośredzające fluktuacje ruchowe (długotrwałe i co najmniej sporadycznie nieprzewidywalne stany <i>off</i>);</li> <li>* stany <i>off</i> i dyskinezy stanu <i>on</i> zajmujące <math>\geq 25\%</math> czasu w stanie czuwania;</li> <li>* stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr <math>\geq 3</math> w praktycznie zdefiniowanym stanie <i>off</i>;</li> <li>* spełnienie kryteriów CAPSIT-PD.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	APO-CSI + OTD	DBS + OTD	Dojelitowy wlew L-DOPY
Liczba chorych	10	10	10
Mężczyźni, n (%)	3 (30,0)	6 (60,0)	4 (40,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,1 (9,17)	55,2 (6,96)	68,4 (1,6)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	47,4 (8,85)	39,6 (6,64)	54,4 (2,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	66,3 (7,59)	71,5 (12,02)	65,8 (6,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	16,7 (8,85)	15,6 (5,69)	14,0 (1,7)
Stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr	II-IV	II-III	II-III
Terapia doustna (LDE)*, średnia (SD) [mg/d.]	655,0 (569,21)	652,0 (355,76)	0
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u>: średni (SD) czas wlewu: 2,9 (0,95) mg/godz.; średni (SD) czas leczenia: 52,2 (64,83) mies.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></p> <p><u>DBS-STN</u>: średnia (SD) całkowita dostarczona energia: 75,9 (21,50) <math>\mu</math>J; średni (SD) czas leczenia: 21,9 (18,66) mies.</p> <p><u>Dojelitowy wlew L-DOPY</u>: średni (SD) czas wlewu: 69,6 (5,4) mg/godz.; średni (SD) czas leczenia: 13,8 (1,5) mies.</p> <p>Po rozpoczęciu terapii dawka (lub parametry w przypadku DBS) była stopniowo zwiększana, do otrzymania najlepszej możliwej kontroli objawów ruchowych.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> W razie potrzeby, leczenie doustne było stopniowo przywracane, a następnie podtrzymywane w najmniejszej dawce wystarczającej do optymalnej kontroli objawów.</p> <p>Chorzy otrzymywali standardową dietę (2 000 kcal i 15% spożycia białka; posiłki podawano o standardowych porach). Kilka dni po przyjęciu na oddział odstawiano wszystkie leki / przerywano DBS na 12 godz. w porze nocnej. Po nocnym odstawieniu leków, od godz. 8. rano wznawiano APO-CSI, DBS lub dojelitowy wlew L-DOPY zgodnie z wcześniej stosowanym, indywidualnie zoptymalizowanym dawkowaniem.</p> <p>W kolejnym dniu, oprócz wyznaczonej terapii (APO-CSI / DBS / dojelitowy wlew L-DOPY), o 8. rano wszyscy chorzy otrzymali dodatkowo standardową doustną dawkę L-DOPY/karbidopy (250/25 mg). Ponadto, w trakcie 2 dni obserwacji, chorzy nie otrzymywali innego leczenia przeciwparkinsonowego.</p> <p>Chorzy mogli otrzymywać domperidon. Wszyscy chorzy otrzymali 20 mg domperidonu 1 godz. przed testem L-DOPY.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* dzienna liczba stanów <i>off</i> – wynik końcowy;</li> <li>* częstość występowania stanów <i>on</i> – wynik końcowy;</li> <li>* ocena funkcji ruchowych w skali UPDRS-III – wynik końcowy;</li> <li>* ocena funkcji ruchowych w teście Hand Tapping – wynik końcowy;</li> <li>* czas do wystąpienia najlepszego wyniku w teście Hand Tapping – wynik końcowy;</li> <li>* nasilenie dyskinez w skali AIMS – wynik końcowy;</li> <li>* dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) – wynik końcowy;</li> <li>* profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			

**Elia 2012 [89]**

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do II etapu przeglądu, tj.:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dojelitowego wlewu L-DOPY.

\*LDE [mg/d.] obliczono przez dodanie do standardowej dawki L-DOPY wszystkich leków dopaminergicznych wyrażonych w postaci względnej siły działania standardowej L-DOPY

**7.6.2.2. De Gaspari 2006 z przedłużeniem badania – Antonini 2010**

**De Gaspari 2006 (publikacje De Gaspari 2006 [87], Antonini 2007 [85], Antonini 2010 [86])**

**METODYKA**

**Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe. 12-miesięczne badanie na podstawie publikacji De Gaspari 2006 oraz Antonini 2007 oraz 60-miesięczne przedłużenie badania (Antonini 2010)**

**Przydział chorych do grup:** alokacja do grup według preferencji – chorzy proszeni byli o samodzielny wybór metody leczenia;

**Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):**

Dobór próby: \*\*\*;

Porównywalność: \*\*;

Punkt końcowy: \*\*\*;

**Opis utraty chorych z badania:** w ciągu 12 mies. z badania nie utracono żadnego chorego, natomiast w ciągu 60 mies. utracono łącznie 13 (52,0%) spośród 25 chorych: wszystkich (100,0%) spośród 12 chorych z grupy APO-CSI, w tym 3 (25,0%) chorych z powodu zgonu (1 (8,3%) chory w wieku 71 lat, 14 mies. od rozpoczęcia terapii APO-CSI z powodu nowotworu pęcherza moczowego, 1 (8,3%) chory w wieku 71 lat, 40 mies. po rozpoczęciu leczenia APO-CSI z powodu zapalenia płuc oraz 1 (8,3%) chory w wieku 69 lat, 54 mies. od rozpoczęcia leczenia APO-CSI z powodu ostrej niewydolności serca), 1 (8,3%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji (po ok. 24 mies. od rozpoczęcia terapii APO-CSI), 3 (25,0%) chorych z powodu niewystarczającej kontroli zaburzeń ruchowych i kontynuacji terapii lekami doustnymi, 2 (16,7%) chorych z powodu zmiany terapii na DBS, 1 (8,3%) chory z powodu wystąpienia ciężkich dyskinez niekontrolowanych ciągłą stymulacją dopaminergiczną, nawet po zaprzestaniu stosowania L-DOPY, 2 (16,7%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych (zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej oraz guzków skórnych) w 14. i 48. mies. terapii, przez co zaprzestali terapii APO-CSI. Z grupy DBS utracono łącznie 1 (7,7%) spośród 13 chorych z powodu zmiany miejsca zamieszkania i utraty kontaktu z chorym;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIIB;

**Sponsor:** częściowe finansowanie z grantu fundacji zajmującej się PD (ang. *Grigioni Foundation for Parkinson's disease*);

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** 12 mies. (*De Gaspari 2006, Antonini 2007*), 5 lat (60 mies.) (*Antonini 2010*);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy na PD rozpoznani na podstawie kryteriów Banku Mózgu Wielkiej Brytanii (ang. *UK Brain Bank*);
- ⊗ fluktuacje ruchowe i dyskinezy niewystarczająco kontrolowane standardowym leczeniem doustnym (ocena na podstawie wieloletniej obserwacji);
- ⊗ spełnienie kryteriów kwalifikacji do DBS wg CAPSIT-PD:
  - ⊗ brak otępienia (>25 punktów wg skali MMSE);
  - ⊗ wiek <70. r.ż.;
  - ⊗ obecność fluktuacji i dyskinez;
  - ⊗ stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr  $\geq 3$ ;
  - ⊗ różnica >30% w skali ruchowej UPDRS między stanem *off* i *on*.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ obecność objawów atypowych (upadki, zaburzenia spożycia, dysfunkcje autonomiczne);
- ⊗ istotne zaburzenia psychiatryczne;

De Gaspari 2006 (publikacje De Gaspari 2006 [87], Antonini 2007 [85], Antonini 2010 [86])		
⊕ leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.		
Dane demograficzne		
Parametr	APO-CSI + OTD	DBS + OTD
Liczba chorych	13* / 12**	12* / 13**
Mężczyźni, n (%)	7 (58,3)**	8 (61,5)**
Wiek, średnia (SD) [lata]	59 (13)*	60,5 (6,5)*
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	49 (11)**	51 (8)**
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, średnia (SD) [lata]	58 (12)**	61 (8)**
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	10 (5)*	12 (2,45)*
Stadium zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr	≥3*	≥3*
Terapia doustna (LDE)***, średnia (SD) [mg/d.]	665,98 (215)* / 785,4 (251,9)**	980 (835)* / 770,0 (440,9)**
Funkcje ruchowe w skali UPDRS-III [pkt]	<i>on score</i>	19,5 (15,6)* / 24,2 (10,3)**
	<i>off score</i>	32,1 (7,3)* / 36,7 (9,5)**
Czas trwania stanów <i>off</i> , średnia (SD) [godz./d.]	2,8 (0,8)*	3,1 (1)*
Nasilenie dyskinez w skali AIMS, średnia (SD) [pkt]	9,1 (2,8)*	10,2 (2,9)*
Funkcjonowanie poznawcze wg skali MMSE, średnia (SD) [pkt]	28,32 (2,49)* / 29 (2)**	28,80 (1,78)* / 29 (2)**
Objawy neuropsychiatryczne wg skali NPI, średnia (SD) [pkt]	10,08 (15,15)***	6,58 (9,83)* / 6 (9)**
Nasilenie depresji w skali HDRS-17, średnia (SD) [pkt]	10,00 (7,32)***	4,83 (2,69)***
Ocena zaburzeń pamięci, średnia (SD) [pkt]	Pamięć słowna – wynik w skali CVLT	45,62 (9,74)* / 48 (7)**
	Pamięć krótkotrwała, wzrokowo-przestrzenna – wyniki testu CORSI	4,90 (0,56)***
Umiejętność parowania słów wg PWL, średnia (SD) [pkt]	b/d	10,63 (4,28)* / 10 (4)**
Test kolorowych matryc progresywnych Ravena, średnia (SD) [pkt]	b/d	30,00 (4,85)***
Fluencja słowna – fonemiczna, średnia (SD) [pkt]	b/d	30,67 (7,16)* / 32 (8)**
Fluencja słowna – kategoriałna, średnia (SD) [pkt]	b/d	43,58 (7,83)* / 45 (7)**
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI (zaprzestawano leczenia w nocy). Chorzy zostali przeszkoleni pod kątem obsługi pompy infuzyjnej. Średnia (SD) dawka po 12 mies.: 74,78 (24,42) mg/d. (N=13) / 69,0,0 (26,0) mg/d. (N=12), po 60 mies.: 83,4 (19,2) mg/d. przez średnio 14 (SD: 2) godz. dziennie. Średni czas leczenia: 30 mies. (dla N=10 chorych).</p> <p>Dawkę APO-CSI stopniowo zwiększano do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> DBS-STN. Implantacji elektrod dokonywano przy użyciu technik stereotaktycznych. Prawdliwe umiejscowienie elektrod potwierdzono za pomocą rezonansu magnetycznego. Parametry</p>		

**De Gaspari 2006 (publikacje De Gaspari 2006 [87], Antonini 2007 [85], Antonini 2010 [86])**

programowano standardową metodą, systematycznie analizując styki każdego przewodu w konfiguracji jednobiegunowej w celu mapowania odpowiedzi klinicznej (gdy była obecna) oraz tolerancję stymulacji o napięciu 4V. Po początkowym programowaniu, przeprowadzano korekty w celu zmaksymalizowania korzyści klinicznych i/lub zmniejszenia zdarzeń niepożądanych. Stymulacja nigdy nie była przerywana planowo lub z powodu nietolerowanych zdarzeń niepożądanych związanych z programowaniem stymulatora.

**Leczenie wspomagające:** wszyscy chorzy byli leczeni L-DOPĄ i lekami dopaminergicznymi. Doustne leki dopaminergiczne wycofywano u wszystkich chorych przed rozpoczęciem terapii APO-CSI, natomiast dawkę L-DOPY stopniowo zmniejszano kierując się wynikami leczenia APO-CSI. Następnie szybkość wlewu była oceniana ponownie, co 3 do 6 mies., w celu uzyskania maksymalnego zmniejszenia doustnej dawki L-DOPY.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ czas trwania stanów *off* (publikacja De Gaspari 2006) oraz procentowa zmiana w czasie trwania stanów *off* w skali UPDRS-39 (publikacja Antonini 2010);
- ⊗ całkowite zniesienie stanów *off* – wynik 0 w skali UPDRS-39 (publikacja Antonini 2010);
- ⊗ ocena funkcji ruchowych – wynik w skali UPDRS-III;
- ⊗ nasilenie dyskinez – wynik w skali AIMS (publikacja De Gaspari 2006);
- ⊗ czas trwania dyskinez – wynik w skali UPDRS-32 (publikacja Antonini 2010);
- ⊗ procentowa zmiana w niesprawności związanej z dyskinezami w skali UPDRS-33 (publikacja Antonini 2010);
- ⊗ częstość występowania zmian oceny dyskinez w skali UPDRS-32 i UPDRS-33 (publikacja Antonini 2010);
- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych – wynik w skali MMSE;
- ⊗ nasilenie objawów neuropsychiatrycznych – wynik w skali NPI;
- ⊗ nasilenie depresji – wynik w skali HDRS-17;
- ⊗ zaburzenia pamięci – wynik testu CVLT oraz CORSI;
- ⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do II etapu przeglądu, tj.:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności przedstawione wyłącznie dla grupy DBS (bez odniesienia do grupy badanej).

\*dane wg publikacji De Gaspari 2006, dla OBS=12 mies.

\*\*dane wg publikacji Antonini 2010, dla OBS=60 mies.

\*\*\*LDE: 100 mg L-DOPY = 1 mg pergolidu = 1,5 mg pramipeksolu = 6 mg ropinirolu = 1,5 mg kabergoliny

**7.6.2.3. Alegret 2004**

**Alegret 2004 [84]**

**METODYKA**

**Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną**

**Przydział chorych do grup:** alokacja do grup wg czasu oczekiwania na DBS. Wszyscy chorzy znajdowali się na liści kwalifikującej do DBS. Pierwszych 9 chorych z listy oczekujących przydzielono do grupy DBS, kolejnych 9 do grupy APO-CSI (ponieważ oszacowano, że zakwalifikują się do DBS po czasie >12 mies.);

**Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):**

Dobór próby: \*\*;

Porównywalność: \*\*;

Punkt końcowy: \*;

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 18 chorych zakwalifikowanych do badania, do analizy nie włączono łącznie 2 (11,1%) chorych z grupy APO-CSI, z powodu przerwania leczenia w trakcie pierwszych tygodni, gdy nie uzyskano całkowitej optymalizacji leczenia (u 1 (5,6%) chorego wystąpiły halucynacje wzrokowe 2 mies. po rozpoczęciu terapii APO-CSI, natomiast u drugiego (5,6%) chorego z powodu problemów związanych z obsługą pompy i niewystarczającą akceptacją leczenia, miesiąc po rozpoczęciu terapii APO-CSI);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIIB;

**Sponsor:** częściowe finansowanie ze środków rządu Katalonii i europejskiego towarzystwa neurologicznego

Alegret 2004 [84]		
<p>(ang. <i>European Neurological Society</i>);  <b>Liczba ośrodków:</b> b/d;  <b>Okres obserwacji:</b> 6 i 12 mies.;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;  <b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na idiopatyczną PD;</li> <li>⊗ powikłania ruchowe odporne na konwencjonalne leczenie;</li> <li>⊗ chorzy zakwalifikowani do STN DBS.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ otępienie;</li> <li>⊗ obecność ciężkich chorób układowych lub psychiatrycznych;</li> <li>⊗ wiek &gt;75. r.ż.;</li> <li>⊗ zanik mózgu w stopniu ciężkim lub zmiany naczyniowe w badaniach neuroobrazowych;</li> <li>⊗ upośledzające resztkowe objawy parkinsonowskie w stanie <i>on</i> (na podstawie testu L-DOPY).</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	APO-CSI + OTD	DBS + OTD
Liczba chorych	7	9
Mężczyźni, n (%)	3 (42,9)	5 (55,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]	61,14 (7,58)	62,86 (8,43)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	13,86 (2,27)	14,14 (3,44)
Funkcjonowanie poznawcze wg skali MMSE [pkt]	27,86 (1,57)	26,89 (1,90)
Terapia doustna (LDE)*, średnia (SD) [mg/d.]	1 462,86 (448,88)	1 166,00 (486,26)
Nasilenie depresji w skali BDI [pkt]	20,57 (11,44)	24,29 (11,29)
Funkcjonowanie płata czołowego [pkt]	Test Interferencji Stroopa	100,85 (45,20)
	Test TMT B	119,50 (91,61)
	Test fluencji słownej	7,86
Ocena zaburzeń pamięci [pkt]	Pamięć deklaratywna w skali RAVLT	39,00 (10,10)
Sprawność wzrokowo-ruchowa [pkt]	Test nazywania kolorów Stroopa	53,00 (16,69)
	TMT A	82,71 (70,72)
Sprawność wzrokowo-przestrzennej w skali JLO [pkt]	15,57 (7,98)	15,29 (6,52)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u> w początkowej dawce 1 mg/godz. w ciągu 16 godz. W ciągu następnych 3 dni, dawkę zwiększano stopniowo do 48 mg/16 godz. Podczas kolejnych wizyt, szybkość wlewu APO dostosowywano do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej. Chorzy i ich opiekunowie zostali przeszkoleni pod kątem obsługi pompy infuzyjnej.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> <u>DBS-STN</u>. Implantacji elektrod dokonywano przy użyciu technik stereotaktycznych, instrukcji zapisu mikroelektrod ( mikroelektrody platynowo-irydowe) i neurologicznej maszyny zgłaszającej. Prawidłowe umiejscowienie elektrod potwierdzono badaniem MRI. W ciągu tygodnia od implantacji, w okolicy podobojczykowej wszczepiano programowalny stymulator. Programowanie parametrów stymulacji dokonywano metodą telemetrii w czasie kolejnych sesji aż do uzyskania najlepszych wyników terapii. W kolejnych tygodniach dokonywano optymalizacji farmakoterapii lekami przeciwparkinsonowymi.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Chorych leczono domperidonem (60 mg/d.) 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia.</p>		

### Alegret 2004 [84]

Dawki leków doustnych stopniowo obniżano podczas terapii APO-CSI. Podczas kolejnych wizyt, dostosowywano dawki L-DOPY do uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej.

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### **Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ czas trwania stanów *off*;
- ⊗ czas trwania stanów *on*;
- ⊗ ocena funkcji ruchowych – wynik w skali UPDRS-III;
- ⊗ nasilenie dyskinez – wynik w skali AIMS;
- ⊗ dzienny czas trwania dyskinez;
- ⊗ częstość występowania zmian oceny dyskinez w skali AIMS;
- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych – wynik w skali MMSE;
- ⊗ nasilenie depresji – wynik w skali BDI;
- ⊗ zaburzenia funkcji płata czołowego – wynik testu interferencji Stroopa, testu TMT B oraz testu fluencji słownej;
- ⊗ zaburzenia pamięci – wynik testu RAVLT;
- ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-ruchowej – wynik testu nazywania kolorów Stroopa oraz testu TMT A;
- ⊗ zaburzenia sprawności wzrokowo-przestrzennej – wynik testu JLO;
- ⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

\*LDE: 100 mg L-DOPY z inhibitorem DOPA dekarboksylazy = 130 L-DOPA o kontrolowanym uwalnianiu = 83 mg L-DOPA z inhibitorem DOPA dekarboksylazy i inhibitorem COMT = 1 mg pergolidu = 1,5 mg pramipeksolu = 10 mg bromokryptyny = 3 mg ropinirolu

## 7.6.3. Uzupelniająca analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa

### 7.6.3.1. Kimber 2017

#### Kimber 2017 [99]

##### METODYKA

##### **Badanie obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe**

**Przydział chorych do grupy:** chorych przydzielano kolejno; włączano chorych leczonych APO-CSI w ośrodku badawczym między kwietniem 2004 r. a styczniem 2014 r.;

**Skala NICE:** 6/8 (badanie jednoośrodkowe, wyniki nieprzedstawione w podziale na podgrupy chorych);

**Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 24 (66,7%) spośród 36 chorych: 9 (25,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych o charakterze neuropsychiatrycznym (6 (16,7%) chorych z powodu halucynacji/psychozy oraz 3 (8,3%) chorych z powodu DDS), 7 (19,4%) chorych z powodu innych zdarzeń niepożądanych (3 (8,3%) chorych z powodu wystąpienia sedacji, 2 (5,6%) chorych z powodu zaostrzenia dyskinez oraz po 1 (2,8%) chorym z powodu guzków skórnych i niedokrwistości hemolitycznej), 6 (16,7%) chorych z powodu uzyskania niewystarczającej odpowiedzi motorycznej oraz po 1 (2,8%) chorym z powodu niezdolności do obsługi pompy APO oraz z powodu zgonu;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVA;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 1; Specjalistyczna klinika PD działająca w jednostce Królewskiego Szpitala Neurologicznego w Adelajdzie (ang. *Royal Adelaide Hospital Neurology Unit*);

**Okres obserwacji:** maks. 120 mies. (10 lat);

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

##### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

<b>Kimber 2017 [99]</b>		
<p>⊕ chorzy na PD (potwierdzona za pomocą kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona (ang. <i>UK Parkinson's Disease Brain Bank</i>)), leczeni APO-CSI w ośrodku badawczym między kwietniem 2004 r. a styczniem 2014 r.</p>		
Dane demograficzne		
Parametr	APO-CSI	
Liczba chorych, n (%)	36	
Mężczyźni, n (%)	15 (41,7)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	64 (44; 78)	
Czas od diagnozy PD do rozpoczęcia terapii APO, średnia (zakres) [lata]	12 (2; 30)	
Obecność uciążliwych fluktuacji ruchowych z przedłużającymi się stanami <i>off</i> i/lub dyskinezami pomimo stosowania OTD, n (%)	36 (100,0)	
Stosowana uprzednio terapia, n (%)	DA	20
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u>. Średnia (zakres) prędkość wlewu: 4 (0,75; 8) mg/godz.</p> <p>Do 2010 roku, do standardowej praktyki należało poddanie chorych wcześniej nieleczonych APO, testowi odpowiedzi na APO (przeprowadzono go u 16 (44,4%) chorych*) oraz ocena chorych przed i po teście za pomocą skali UPDRS-III, a następnie rozpoczęcie terapii APO-CSI w warunkach szpitalnych. Od 2010 roku rozpoczęto leczenie ambulatoryjne APO stosowanym w niskiej dawce (np. 1 mg/godz.), a w ciągu następnych 4-6 tygodni stopniowo zwiększając dawkę APO (zgodnie z ostatnio opublikowanymi zaleceniami praktyki klinicznej). Stopniową zmianę dawki przeprowadzano co 4-6 tygodni przez około 3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Czas leczenia, średnia (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ogółem: 21,65 (0,5; 60) mies.;</li> <li>⊕ chorzy, którzy pozostali w badaniu do 2016 r.: 30,7 (12; 54) mies.;</li> <li>⊕ chorzy utraceni z badania: 17,85 (0,5; 60) mies.</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Chorym przepisano domperidon w dawce 10-20 mg, 3 razy/d., który przyjmowali 3 dni przed rozpoczęciem terapii APO-CSI by zapobiec nudnościom i wymiotom. Jednak od 2014 roku, maksymalna dawka dobową domperidonu została zmniejszona do 30 mg, zgodnie z brytyjskimi i europejskimi alertami bezpieczeństwa dotyczącymi ryzyka wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca u chorych otrzymujących większe dawki. Stopniowe obniżanie dawki i próby zaprzestania stosowania domperidonu przeprowadzono u wszystkich chorych po kilku tygodniach leczenia APO-CSI.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);</li> <li>⊕ zgony.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ punkty końcowe oceniane za pomocą skali CGI-I, ponieważ w badaniu przedstawiono wyłącznie dane dychotomiczne.</li> </ul>		

\*u pozostałych chorych (N=20) test odpowiedzi na APO został pominięty, ponieważ część z chorych była już wcześniej leczona APO podawanym w dawkach przerywanych lub z powodu wykazania korzystnej odpowiedzi motorycznej na L-DOPE

### 7.6.3.2. Drapier 2016

<b>Drapier 2016 [95]</b>
METODYKA
<b>Badanie obserwacyjne, otwarte, jednoramienne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe</b>

**Drapier 2016 [95]**

**Przydział chorych do grupy:** chorych włączano między 7 września 2011 r. a 24 stycznia 2013 r.;

**Skala NICE:** 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 142 chorych włączonych do badania, utracono łącznie 42 (29,6%) chorych: 12 (8,5%) chorych z powodu braku tolerancji na lek, 6 (4,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 6 (4,2%) chorych z innych powodów, 5 (3,5%) chorych z powodu współwystępujących chorób/zdarzeń, 4 (2,8%) chorych z powodu problemów z urządzeniem, 4 (2,8%) chorych z powodu zgonu, 4 (2,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,7%) chory z powodu braku dostępnych danych do analizy;

**Klasyfikacja AOTMI:** w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

**Sponsor:** Orkyn' i Aguetant;

**Liczba ośrodków:** 30 ośrodków we Francji;

**Okres obserwacji:** 6 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$ . r.ż.;
- ⊗ brak demencji – ocena na podstawie monitoringu jakości opieki nad osobami z demencją (DCM-V, ang. *Dementia Care Mapping*; MMSE) oraz pół-ustrukturyzowany wywiad w celu oceny samodzielności w życiu codziennym);
- ⊗ chorzy na PD określoną na podstawie ustanowionych kryteriów;
- ⊗ chorzy leczeni APO-CSI z powodu występujących fluktuacji ruchowych i/lub uporczywych okresów *off* i/lub dyskinez niekontrolowanych dostatecznie za pomocą OTD;
- ⊗ zdolność do wypełnienia PDQ-39 bez dodatkowej pomocy.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ nadwrażliwość na APO;
- ⊗ niewydolność wątroby i/lub nerek;
- ⊗ obecność schorzeń medycznych/psychiatrycznych, mogących wpływać na ocenę jakości życia zależnej od stanu zdrowia.

**Dane demograficzne**

Parametr	APO-CSI + OTD	
Liczba chorych	142	
Mężczyźni, n (%)	59 (41,6)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	66,7 (10,8)	
Czas od diagnozy PD, średnia (SD) [lata]	11,6 (5,4)	
Obecność dyskinez, n (%)	123 (86,6)	
Obecność fluktuacji ruchowych, n (%)	138 (97,2)	
Funkcje ruchowe w skali UPDRS-III, średnia [pkt]*	17,5	
Nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, średnia [pkt]*	7,36	
Stadium w skali Hoehn i Yahr w stanie <i>on</i> , średnia (SD)	2,3 (0,1)	
Stadium w skali Hoehn i Yahr w stanie <i>off</i> , średnia (SD)	3,4 (1,1)	
Terapia doustna (LDE), średnia (SD) [mg/d.]	1154,1 (758,9)	
Stosowana uprzednio terapia, n (%)	L-DOPA	138 (97,2)
	DA	90 (63,4)
	Leki antycholinergiczne	4 (2,8)



<b>Drapier 2016 [95]</b>		
	Amantadyna	38 (26,8)
	Inhibitory MAO-B	38 (26,8)
	Inhibitory COMT	46 (32,4)
	Klozapina	7 (4,9)
	APO we wstrzyknięciach	20 (14,1)
	Antydepresanty	42 (29,6)
	DBS	11 (7,8)
Wynik MMSE, n (%)	15 pktów	1 (0,7)
	20-24 pkty	13 (9,2)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Wyspecjalizowane ośrodki	3 (2,1)
	Mieszkanie w pojedynkę	26 (18,3)
	Mieszkanie w pojedynkę z częściową opieką	64 (45,1)
	Mieszkanie w pojedynkę z pełnowymiarową opieką	49 (34,5)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u>, którego stosowanie rozpoczęto i dostosowywano podczas pobytu chorego w szpitalu.</p> <p>124 (87,3%) chorych stosowało APO-CSI w godzinach dziennych, średnio (SD) 12,7 (1,5) godz./d. 18 (12,7%) chorych leczono 24-godzinnym wlewem.</p> <p>Średnia (SD) dawka początkowa APO wynosiła 22,7 (25,4) mg/d., natomiast w momencie wypisania ze szpitala (miesiąc 0.) wynosiła 58,5 (46,1) mg/d.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> część chorych leczona była L-DOPĄ (138 (97,2%) chorych) i innymi DA (89 (62,7%) chorych).</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ sprawność ruchowa – wynik w skali UPDRS-III;</li> <li>⊗ nasilenie powikłań ruchowych – wynik w skali UPDRS-IV;</li> <li>⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące HRQoL – dane ciągłe;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki skuteczności oceniane za pomocą skal UPDRS-I i II;</li> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące HRQoL – dane dychotomiczne;</li> <li>⊗ ocena nastroju i zachowania wg skali Ardouin (ang. <i>Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease</i>).</li> </ul> <p>*dane odczytane z wykresu, autorzy badania nie podali wartości w jakich przedstawili wyniki na wykresie, jednak biorąc pod uwagę, że przedstawione w tekście wyniki wyrażane były jako średnia, w niniejszej charakterystyce również przyjęto taką wartość</p>		
<b>7.6.3.3. Borgemeester 2016</b>		
<b>Borgemeester 2016 [93]</b>		
<b>METODYKA</b>		
<b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe (analiza zapisów chorych)</b>		

### Borgemeester 2016 [93]

**Przydział chorych do grup:** wszyscy chorzy przyjmowali APO-CSI, natomiast analizę przeprowadzono w podgrupach, w zależności od przyczyny rozpoczęcia terapii APO-CSI (fluktuacje ruchowe / nietolerancja doustnych leków dopaminergicznych / ciężkie niedociśnienie ortostatyczne), w zależności od stosowania DA oraz obecności VH oraz czasu leczenia APO-CSI ( $\leq$  lub  $>4$  lat);

**Skala NICE:** 6/8 (badanie jednoośrodkowe, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 125 włączonych do analizy chorych, 59 (47,2%) chorych zaprzestało stosowania APO-CSI po średnio 19,3 (SD: 21,7) mies. z powodu: pogorszenia efektu terapeutycznego (37 (29,6%) chorych), pojawienia się zdarzeń niepożądanych (22 (17,6%) chorych), braku motywacji (9 (7,2%) chorych) i z nieznanymi powodów (1 (0,8%) chory). 10 (8,0%) chorych zaprzestało stosowania APO-CSI z  $>1$  powodów. Po zaprzestaniu terapii APO-CSI 24 chorych powróciło do stosowania wyłącznie doustnych leków przeciwparkinsonowych, 27 chorych rozpoczęło zaawansowaną alternatywną terapię PD, w tym 12 chorych leczono dojelitowym wlewem L-DOPY i karbidopy, a 17 DBS. 1 chory poddał się zabiegowi jednostronnej palidotomii;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVA;

**Sponsor:** m.in. grant z Mosafarma;

**Liczba ośrodków:** 1; Centrum Medyczne Uniwersytetu w Groningen (ang. *University Medical Center Groningen*), w Holandii;

**Okres obserwacji:** ogółem: średnia (SD): 28 mies.; chorzy nietolerujący doustnych leków dopaminergicznych: 34 (41) mies.; chorzy z fluktuacjami ruchowymi: 33 (32) mies.; chorzy z niedociśnieniem ortostatycznym o ciężkim nasileniu: 18 (20) mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- ⊕ chorzy na idiopatyczną PD rozpoznaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Wielkiej Brytanii;
- ⊕ chorzy leczeni APO-CSI (z powodu fluktuacji ruchowych, pomimo stosowania OTD, z powodu niechęci / niespełnienia kryteriów leczenia za pomocą DBS, z powodu nietolerancji doustnych leków DA lub z konieczności stosowania droksidopy z powodu ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego (wykazano, że lek ten w połączeniu z APO (bez inhibitora dekarboksylazy) jest najlepszą opcją terapeutyczną w leczeniu tego typu niedociśnienia) w ośrodku badawczym między październikiem 2000 r. a czerwcem 2014 r.

### Dane demograficzne

Parametr	APO-CSI + OTD			Ogółem
	Chorzy z fluktuacjami ruchowymi*	Chorzy nietolerujący doustnych leków dopaminergicznych	Chorzy z niedociśnieniem ortostatycznym o ciężkim nasileniu**	
Liczba chorych, n (%)	115 (92,0)	8 (6,4)	2 (1,6)	125
Mężczyźni, n (%)	b/d	b/d	b/d	77
Wiek, w którym rozpoczęto leczenie APO-CSI, średnia (SD) [lata]	b/d	b/d	b/d	65,8 (9,8)
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	12,0 (5,7)	11,5 (6,1)	4,0 (2,8)	11,9 (5,7)
Obecność sztywności, n (%)	b/d	b/d	b/d	98 (78,4)
Obecność drżenia, n (%)	b/d	b/d	b/d	28 (22,4)
Obecność niestabilności postawy, n (%)	b/d	b/d	b/d	13 (10,4)

<b>Borgemeester 2016 [93]</b>					
Częstość występowania dystonii		b/d	b/d	b/d	19 (15,2)
Obecność demencji w trakcie rozpoczynania terapii APO-CSI, n (%)		b/d	b/d	b/d	19 (15,0)
Terapia doustna (LDE) <sup>***</sup> , średnia (SD) [mg/d.]	Ogółem	1360 (620)	452 (610)	450 (212)	1287 (660)
	Dawka L-DOPY	b/d	b/d	b/d	1050 / N=120
	Dawka DA	b/d	b/d	b/d	238 / N=79
Redukcja LDE w momencie wypisu ze szpitala, dawka po redukcji (% redukcji)	Ogółem	1088 (20,0)	411,32 (9,0)	0 (100,0)	1029, SD: 615 (20,0)
	Dawka L-DOPY	b/d	b/d	b/d	867 (17,4) / N=118
	Dawka DA	b/d	b/d	b/d	161 (32,4) / N=59
<b>Dane demograficzne chorych w zależności od stosowania DA i obecności halucynacji wzrokowych</b>					
Parametr		Chorzy niestosujący DA	Chorzy stosujący DA		
			Z VH	Bez VH	
Liczba chorych, n (%)		46 (36,8)	21 (16,8)	58 (46,4)	
Terapia doustna (LDE), średnia (SD) [mg/d.]	Dawka L-DOPY	955 / N=43	1143 / N=21	1091 / N=56	
	Dawka DA	0 / N=0	295 / N=21	406 / N=58	
Redukcja LDE w momencie wypisu ze szpitala, dawka po redukcji (% redukcji)	Dawka L-DOPY	839 (12,1) / N=41	1056 (7,6) / N=21	819 (24,9) / N=56	
	Dawka DA	21 (n/d) / N=3	99 (66,4) / N=9	298 (26,6) / N=47	
<b>Dane demograficzne chorych w zależności od stosowania APO-CSI</b>					
Parametr		Zaprzestanie terapii APO-CSI ≤4 lat z powodu spadku efektywności	Chorzy leczeni >4 lata		
Liczba chorych		31	30		
Mężczyźni, n (%)		23 (74,2)	17 (56,7)		
Wiek, średnia (SD) [lata]		62,4 (9,3)	64,6 (9,4)		
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]		13,3 (6,0)	11,5 (6,1)		
Obecność fluktuacji ruchowych, n (%)		29 (93,5)	28 (93,3)		
Obecność dyskinez, n (%)		26 (83,9)	24 (80,0)		
Obecność sztywności, n (%)		24 (77,4)	25 (83,3)		
Obecność drżenia, n (%)		5 (16,1)	8 (26,7)		

<b>Borgemeester 2016 [93]</b>		
Obecność niestabilności postawy, n (%)	2 (6,5)	4 (13,3)
Obecność VH, n (%)	7 (22,6)	7 (23,3)
Obecność problemów ze snaniem, n (%)	11 (35,5)	8 (26,7)
Względna redukcja LDE w momencie wypisu ze szpitala, % redukcji	8	27
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI, prędkość wlewu wynosiła 1 mg/godz., dawkę zwiększano o 0,5-1 mg/godz. aż do ustąpienia lub pogorszenia dyskinez. W tym czasie obniżano dawki leków dopaminergicznych. U chorych, u których występowały omamy wzrokowe, w pierwszej kolejności obniżano dawki DA. Z kolei, u chorych bez halucynacji wzrokowych, dobrze tolerujących DA, w pierwszej kolejności obniżano dawki L-DOPY. Gdy po redukcji dawki leków doustnych zaobserwowano pojawienie się lub pogorszenie stanów <i>off</i>, wówczas ponownie stopniowo podnoszono dawkę APO o 0,5-1 mg/godz. Nie zdefiniowano minimalnej szybkości wlewu APO, jednak zwiększenie dawki APO o 1-2 mg/godz. uznano za wystarczającą dla danego chorego, przy czym za ostateczny punkt końcowy uznano optymalny czas skrócenia stanów <i>off</i> i/lub dyskinez.</p> <p>Średnia (SD) przyjmowana dawka APO w początkowym okresie doboru dawki [mg/godz.]: 3,9 (1,8).            Średni (SD) czas infuzji [godz./d.]: 16,6 (3,2).            Średnia (SD) dawka APO [mg/d.]: 66 (30).            Średnia (SD) przyjmowana dawka APO w momencie wypisu ze szpitala [mg/d]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z fluktuacjami ruchowymi: 66 (30);</li> <li>⊗ chorzy nietolerujący doustnych leków dopaminergicznych: 80 (12);</li> <li>⊗ chorzy z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym: 15 (1);</li> <li>⊗ chorzy, którzy zaprzestali terapii APO-CSI ≤4 lat z powodu spadku efektu: 67 (34);</li> <li>⊗ chorzy leczeni APO-CSI &gt;4 lata: 73 (28).</li> </ul> <p>Średnia (SD) przyjmowana dawka APO w ostatnim dniu obserwacji [mg/d.]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogółem: 74 (30);</li> <li>⊗ chorzy z fluktuacjami ruchowymi: 74 (32);</li> <li>⊗ chorzy nietolerujący doustnych leków dopaminergicznych: 74 (13);</li> <li>⊗ chorzy z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym: 47 (47);</li> <li>⊗ chorzy, którzy zaprzestali terapii APO-CSI ≤4 lat z powodu spadku efektu: 76 (34);</li> <li>⊗ chorzy leczeni APO-CSI &gt;4 lata: 83 (32).</li> </ul> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy stosowali leki dopaminergiczne (m.in. L-DOPE, entakapon, tolkapon, rasagilinę, selegilinę, ropinirol, pramipeksol, pergolid, rotygotynę, APO w iniekcjach<sup>^</sup>, amantadynę), a także klozapinę, rywastygminę i galantaminę. Ponadto, 2 chorych z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym stosowało droksidopę w kombinacji z APO-CSI</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) i L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące fluktuacji motorycznych i dyskinez (wyniki podane na wykresie, ze względu na zastosowaną skalę, odczyt obciążony byłby dużym ryzykiem błędu, ponadto wyniki nie dotyczyły konkretnych wartości liczbowych dotyczących zmian w nasileniu dyskinez), VH, problemów ze snem, masy ciała i ciśnienia krwi.</li> </ul>		

\*w tym 78% chorych z dyskinezami indukowanymi L-DOPĄ

\*\*chorzy przyjmowali APO-CSI w kombinacji z droksidopą

\*\*\*LDE na podstawie publikacji *Esselink 2004* [10]

<sup>^</sup>chorzy całkowicie zaprzestali stosowania APO w iniekcjach w momencie wypisu ze szpitala, nie stosowali jej też w momencie ostatniej wizyty w ramach okresu obserwacji

### 7.6.3.4. Barbosa 2016

Barbosa 2016 [92]			
METODYKA			
<b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe (analiza zapisów chorych)</b>			
<b>Przydział chorych do grupy:</b> wszyscy chorzy przyjmowali APO-CSI, natomiast analizę przeprowadzono w podgrupach, w zależności od występowania/braku zachowań obsesyjno-kompulsywnych (ICB, ang. <i>impulsive compulsive behaviours</i> ), zdiagnozowanych przez specjalistę ds. zaburzeń ruchu, przed rozpoczęciem terapii APO-CSI;			
<b>Skala NICE:</b> 6/8 (badanie jednoośrodkowe, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);			
<b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 28 chorych z badania utracono łącznie 5 (17,9%) chorych (zostali oni uwzględnieni w analizie): 1 (3,6%) z grupy z ICB oraz 4 (14,3%) z grupy bez ICB, którzy zaprzestali stosowania APO-CSI z następujących powodów: problemy techniczne z pompą – 3 (10,7%) chorych, nadmierna senność – 1 (3,6%) chory, zaburzenia poznawcze – 1 (3,6%) chory;			
<b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;			
<b>Sponsor:</b> część badania sponsorowana była przez prywatną firmę The Reta Lila Weston Trust for Medical Research oraz przez firmę Britannia Pharmaceuticals;			
<b>Liczba ośrodków:</b> 1; Narodowy Szpital Neurologiczny i Neurochirurgiczny (ang. <i>National Hospital for Neurology and Neurosurgery</i> ) w Queen Square, w Londynie, Wielka Brytania;			
<b>Okres obserwacji:</b> średnia: 43 mies.;			
<b>Analiza statystyczna:</b> b/d;			
<b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.			
POPULACJA			
<b>Kryteria włączenia:</b>			
* zarejestrowani w ośrodku badawczym w latach 2013-2014 chorzy stosujący APO-CSI z powodu opornych fluktuacji ruchowych z istotnymi stanami <i>off</i> występującymi przez co najmniej 2 godz./d.			
Dane demograficzne			
Parametr	APO-CSI + OTD		
	Grupa z ICB	Grupa bez ICB	Ogółem
Liczba chorych, n (%)	12 (42,9)*	16 (57,1)	28
Mężczyźni, n (%)	11 (91,7)	7 (43,8)	18 (64,3)
Wiek, w którym pojawiła się PD, średnia (SD) [lata]	46,58 (8,09)	54,37 (8,09)	51,03 (8,85)
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	19,08 (7,84)	18,31 (5,06)	18,64 (6,28)
Czas trwania PD w momencie rozpoczęcia terapii APO, średnia (SD) [lata]	16,16 (6,82)	14,5 (4,17)	15,21 (5,41)
Terapia DA, n (%)	Przed rozpoczęciem leczenia APO-CSI	b/d	19 (67,8)
	Po rozpoczęciu leczenia APO-CSI	2 (16,7)**	7 (25,0)
Terapia doustna (LDE)***, średnia (SD) [mg/d.]	1407,19 (473,17)	b/d	1241,53 (b/d)
Terapia doustna (LDE-DA)^, średnia (SD) [mg/d.]	188,98 (170,19)	b/d	b/d
INTERWENCJA			
<b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u>			
Średnia (SD) maksymalna dawka leku [mg]:			
* Ogółem: 56,34 (23,46);			
* Grupa z ICB: 57,40 (19,89);			
* Grupa bez ICB: 55,55 (26,45);			

**Barbosa 2016 [92]**

Średni (SD) czas leczenia/d. [godz.]:

- ⊗ Ogółem: 13,94 (3,05);

Średni (SD) czas leczenia [mies.]:

- ⊗ Ogółem: 43,32 (34,65);
- ⊗ Grupa z ICB: 39,41 (32,57);
- ⊗ Grupa bez ICB: 46,25 (36,91).

**Leczenie wspomagające:** Część chorych stosowała DA w trakcie terapii APO-CSI (wyniki w tabeli powyżej).

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące ICB.

\*w tym 8 chorych miało >1 ICB

\*\*chorzy stosowali DA w mniejszych dawkach niż przed rozpoczęciem terapii APO-CSI

\*\*\*LDE na podstawie publikacji *Tomlinson 2010* [70]

^LDE dla doustnych/transdermalnych DA

**7.6.3.5. Martinez-Martin 2015**

**Martinez-Martin 2015 [101]**

**METODYKA**

**Badanie obserwacyjne, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe, będące częścią 5-letniego badania oceniającego progresję oraz częstość występowania motorycznych i niemotorycznych objawów PD i skuteczności leków w terapii tych objawów**

**Przydział chorych do grup:** chorych przydzielano do grup w zależności od stosowanej terapii (APO-CSI vs dojelitowy wlew L-DOPY); **w analizie uwzględniono wyłącznie dane dla grupy APO-CSI;**

**Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):**

Dobór próby: \*\*\*\*;

Porównywalność: \*\*;

Punkt końcowy: \*\*\*;

**Skala NICE:** 8/8;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIIB;

**Sponsor:** Biomedyczne Centrum Badawcze Zdrowia Psychicznego i jednostka ds. demencji Narodowego Instytutu Zdrowia przy Fundacji Narodowego Funduszu Zdrowia South London and Maudsley (ang. *National Institute for Health Research Mental Health Biomedical Research Center and Dementia Unit at South London and Maudsley National Health Service Foundation Trust*) oraz królewską uczelnię w Londynie (ang. *King's College London*);

**Liczba ośrodków:** 13 ośrodków w Europie;

**Okres obserwacji:** 6 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy leczeni APO-CSI z powodu fluktuacji ruchowych, uciążliwych stanów *off* i dyskinez niewystarczająco kontrolowanych OTD;
- ⊗ odpowiedź na leczenie L-DOPA;
- ⊗ brak demencji;

<b>Martinez-Martin 2015 [101]</b>			
* chorzy na PD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona.			
Dane demograficzne			
Parametr	APO-CSI + OTD		Dojelitowy wlew L-DOPY
Liczba chorych	43		44
Mężczyźni, n (%)	21 (48,8)		25 (56,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	62,3 (10,6)		62,7 (9,1)
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	14 (4,5)		16,1 (6,7)
Stadium w skali Hoehn i Yahr	3		4
Funkcje ruchowe w skali UPDRS-III, średnia (SD) [pkt]	30,79 (10,40)		27,29 (12,28)
Nasilenie powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV, średnia (SD) [pkt]	10,02 (4,68)		9,93 (3,29)
Terapia doustna, przezskórna i APO (LDE)*, średnia (SD) [mg/d.]	1 934 (374)		b/d
Stosowana uprzednio terapia, n (%)	DA	21 (48,8)	4 (9,1)
	Amantadyna	0 (0,0)	4 (9,1)
	L-DOPA w kombinacji z inhibitorem COMT	13 (30,2)	36 (81,8)
	L-DOPA w kombinacji z inhibitorem dekarboksylazy	0 (0,0)	
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI w średniej (SD) dawce: 105,9 (23,2) mg/d. (LED=1059,3 (231,5) mg/d.). Średnia (SD) prędkość wlewu wynosiła 15,9 (3,5) godz./d.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> dojelitowy wlew L-DOPY w średniej (SD) dawce: 1 815,4 (771,5) mg/d. (LED=2 017,1 (857,2) mg/d.). Średnia (SD) prędkość wlewu wynosiła 17,3 (3,6) godz./d.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w grupie APO-CSI, chorzy dodatkowo zażywali L-DOPE (w 30% zredukowanej dawce w porównaniu do okresu przed terapią APO-CSI). Ponadto 4 (9,3%) chorych dodatkowo wymagało leczenia rotygotyną w plastrach, podawaną na noc.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* sprawność ruchowa – wynik w skali UPDRS-III;</li> <li>* nasilenie powikłań ruchowych – wynik w skali UPDRS-IV;</li> <li>* punkty końcowe związane z HRQoL – dane ciągłe;</li> <li>* profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* ocena dysfunkcji motorycznych – wynik w skali Hoehn i Yahr;</li> <li>* ocena funkcji niemotorycznych;</li> <li>* punkty końcowe związane z HRQoL – dane dychotomiczne;</li> <li>* punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dojelitowego wlewu L-DOPY.</li> </ul>			

\*LDE na podstawie publikacji Tomlinson 2010 [70]

### 7.6.3.6. Drapier 2012

Drapier 2012 [94]^^		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne</b>  <b>Przydział chorych do grupy:</b> chorych przydzielano kolejno między 2005 a 2008 rokiem;  <b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak danych o liczbie ośrodków, wyniki nieprzedstawione w podziale na podgrupy chorych);  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;  <b>Sponsor:</b> b/d;  <b>Liczba ośrodków:</b> b/d;  <b>Okres obserwacji:</b> 12 mies.;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy leczeni APO w latach 2005-2008;</li> <li>⊗ chorzy na idiopatyczną PD zdiagnozowane na podstawie kryteriów Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona;</li> <li>⊗ potencjalni kandydaci do leczenia DBS-STN, ze względu na występowanie ciężkich przypadków fluktuacji ruchowych o znacznym nasileniu oraz polekowych dyskinez opornych na leczenie;</li> <li>⊗ chorzy z przeciwwskazaniami do DBS, tj.: ogólne zaburzenia funkcji poznawczych (wg skali MDRS <math>\leq 130</math> punktów) lub/i zespół dysfunkcji wykonawczej (obniżone wyniki w <math>\geq 3</math> testach oceniających funkcje wykonawcze w porównaniu ze spodziewanym wynikiem uwzględniającym wiek i wykształcenie chorego) lub/i osiowe objawy ruchowe oporne na leczenie dopaminowe, z uwzględnieniem dyzartrii, zastygania, upadków (wynik <math>\geq 3</math> w przedoperacyjnej ocenie podpunktu osiowego w skali UPDRS-III w czasie leczenia L-DOPA (<i>on-dopa condition</i>)).</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	APO-CSI + OTD	
Liczba chorych, n (%)	23	
Mężczyźni, n (%)	16 (69,6)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	62,3	
Wiek zachorowania, średnia (SD) [lata]	48,4 (10,5)	
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	13,9 (8,2)	
Czas trwania stanów <i>off</i> i stanów pośrednich (ang. <i>intermediate</i> ) w ocenie chorego, średnia (SD) [% okresu czuwania]	Stany <i>off</i>	23,8 (13,7)
	Stany pośrednie	21,6 (14,5)
	Stany <i>off</i> i stany pośrednie	45,4 (16,7)
Czas trwania stanów <i>on</i> (ocena chorego), średnia (SD) [% okresu czuwania]	32,7 (17,8)	
Codzienna aktywność życiowa w skali UPDRS-II, średnia (SD) [pkt]	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	24,1 (9,5)
	Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	10,2 (6,8)
Funkcje ruchowe w skali UPDRS-III, średnia (SD) [pkt]	Ogółem – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	18,3 (8,3)
	Zaburzenia osiowe (oceniane częścią skali UPDRS-III, ang. <i>axial III score</i> )* – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	5,3 (3,4)
Powikłania ruchowe w	Ogółem	7,7 (3,8)



<b>Drapier 2012 [94]^</b>		
skali UPDRS-IV, średnia (SD) [pkt]	Ocena fluktuacji ruchowych (oceniana częścią skali UPDRS-IV, ang. <i>motor fluctuation score</i> )**	3,9 (1,7)
Dyskinezy, średnia (SD)	Nasilenie dyskinez (oceniane częścią skali UPDRS-IV, ang. <i>dyskinesia score</i> )*** [pkt]	3,7 (3,4)
	Czas trwania dyskinez (ocena chorego) [% okresu czuwania]	21,8 (16,0)
Zaawansowanie choroby w skali Hoehn i Yahr, średnia (SD) [pkt]	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	4,2 (1,0)
	Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	2,3 (0,9)
Niesprawność w skali Schwab i England, średnia (SD) [pkt %]	Wynik przed przyjęciem leków (ang. <i>off score</i> )	39,1 (19,5)
	Wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> )	77,8 (14,1)
Dawka leków przeciwparkinsonowych (LDE), średnia (SD) [mg/d.]		1372,2 (325,1)
Sprawność umysłowa, zachowanie, nastroj w skali UPDRS-I, średnia (SD) [pkt]		2,9 (1,8)
Zaburzenia funkcji poznawczych w skali MDRS, średnia (SD) [pkt]		130,2 (9,9)^
Funkcje wykonawcze płata czołowego w teście Stroopa, średnia (SD) [pkt]	Słowa	87,1 (16,2)
	Kolory	59,9 (14,3)
	Kolory/Słowa	29,3 (9,8)
	Interferencja	-5,7 (6,8)
Uwaga, przeszukiwanie wzrokowe, tempo pracy umysłowej, funkcje wykonawcze w teście TMT, średnia (SD) [pkt]	TMT A	75,4 (27,7)
	TMT B	199,0 (90,0)
	TMT B-A	129,4 (64,7)
Fluencja słowna, średnia (SD)	Fluencja kategoryalna	16,8 (6,2)
	Fluencja literowa	11,5 (6,2)
Myślenie abstrakcyjne, funkcje wykonawcze w teście sortowania kart z Wisconsin (WCST), średnia (SD) [pkt]	Kategorie	4,0 (1,9)
	Błędy	14,9 (9,1)
	Błędy perseweracyjne	5,4 (5,6)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI w początkowej dawce 1 mg/godz., stopniowo zwiększanej aż do momentu uzyskania najlepszej odpowiedzi klinicznej w ciągu dnia (podawanie APO przerywano na noc). Średnia (SD / zakres) dawka: 3,5 (0,96 / 1,2; 5,0) mg/godz.; Średni (SD / zakres) czas infuzji: 15,1 (2,0 / 12,0; 21,5) godz.; Średnia (SD / zakres) liczba bolusów: 2,8 (1,8 / 0; 6) na dobę; Średnia (SD / zakres) dawka: 3,0 (1,1 / 0; 5) mg/bolus; Całkowita średnia (SD / zakres) dawka APO (infuzja + bolus): 62,6 (18,8 / 30; 90) mg/d.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> domperidon w dawce 60 mg/d. (aby zapobiec występowaniu nudności i niedociśnienia ortostatycznego); stopniowo zmniejszono podawanie doustnych leków na PD.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>  <u>Uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI w podgrupie chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS</u></p>		

### Drapier 2012 [94]^^

- ⊗ stany *off* i stany pośrednie (ang. *intermediate*) – czas trwania;
- ⊗ stany *on* – czas trwania;
- ⊗ codzienna aktywność życiowa – wynik w skali UPDRS-II;
- ⊗ funkcje ruchowe – wynik w skali UPDRS-III;
- ⊗ powikłania ruchowe – wynik w skali UPDRS-IV;
- ⊗ dyskinezy – nasilenie i czas trwania;
- ⊗ zaawansowanie choroby w skali Hoehn i Yahr;
- ⊗ niesprawność w skali Schwab i England;
- ⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);
- ⊗ sprawność umysłowa, zachowanie, nastrój – wynik w skali UPDRS-I;
- ⊗ procesy poznawcze – wynik w skali MDRS;
- ⊗ funkcje wykonawcze płata czołowego – wynik testu Stroopa;
- ⊗ uwaga, przeszukiwanie wzrokowe, tempo pracy umysłowej, funkcje wykonawcze – wynik testu TMT;
- ⊗ fluencja słowna;
- ⊗ myślenie abstrakcyjne, funkcje wykonawcze – wynik testu sortowania kart z Wisconsin (WCST);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Uzupełniająca ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI w w podgrupie chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS

- ⊗ stany *off* – czas trwania;
- ⊗ stany *on* – czas trwania;
- ⊗ sprawność ruchowa – wynik w skali UPDRS-III;
- ⊗ nasilenie powikłań ruchowych – wynik w skali UPDRS-IV;
- ⊗ nasilenie dyskinez;
- ⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do II etapu przeglądu, tj.:

- ⊗ wyniki w skali VAS-I.

\*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 18, 27, 28, 29, 30 skali UPDRS-III

\*\*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 36, 37, 38, 39 skali UPDRS-IV

\*\*\*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 32, 33, 34, 35 skali UPDRS-IV

^wg danych z tabeli 3: 129,9 (10,0)

^^badanie *Drapier 2012* zostało również włączone do uzupełniającej analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa

### 7.6.3.7. Garcia-Ruiz 2008

#### Garcia-Ruiz 2008 [97]

##### METODYKA

**Badanie retrospektywne, jednoramienne**

**Przydział chorych do grupy:** chorych przydzielano do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

**Skala NICE:** 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nieprzedstawione w podziale na podgrupy chorych);

**Opis utraty chorych z badania:** brak danych na temat utraty chorych z badania, przedstawiono dane dotyczące wyłączenia chorych z analizy: ogółem do analizy nie włączono 84 (50,6%) chorych spośród zidentyfikowanych 166 chorych: 68 (41,0%) chorych z powodu zaprzestania stosowania APO-CSI przed rozpoczęciem badania (po 13 (7,8%) oraz 4 (2,4%) chorych z powodu zmiany leczenia, odpowiednio – na DBS oraz dojelitowy wlew L-DOPY, 8 (4,8%) chorych z powodu niecałkowitej lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 9 (5,4%) chorych z powodu braku współpracy, wsparcia ze strony osób sprawujących opiekę nad chorym lub braku tolerancji APO-CSI, 19 (11,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (psychoza u 9 (5,4%) chorych, guzki podskórne u 4 (2,4%) chorych, pogorszenie funkcji poznawczych lub wcześniej istniejące funkcje poznawczych u 4 (2,4%) chorych, niedokrwistość hemolityczna u 1 (0,6%) chorego, ciężkie przewlekłe bóle głowy u 1 (0,6%) chorego), 11 (6,6%) chorych z powodu problemów zdrowotnych niezwiązanych z APO-CSI, 4 (2,4%) chorych z powodu utraty kontaktu lub niedostępnej dokumentacji przypadku) oraz 16 (9,6%) chorych z powodu leczenia APO-CSI <3 mies.;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVA;

Garcia-Ruiz 2008 [97]		
<b>Sponsor:</b> b/d; <b>Liczba ośrodków:</b> 35 (Hiszpania); <b>Okres obserwacji:</b> średnia (SD): 19,93 (16,3) mies.; <b>Analiza statystyczna:</b> b/d; <b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.		
POPULACJA		
<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* długotrwałe leczenie APO (minimum 3 miesiące) w ciągu ostatnich 5 lat (łącznie z chorymi, którzy zaczęli leczenie od 2003 r. i wciąż byli leczeni w okresie obserwacyjnym w marcu 2007 r., czyli w momencie rozpoczęcia badania);</li> <li>* chorzy na zaawansowaną PD z fluktuacjami ruchowymi, niedostatecznie kontrolowanymi przez terapię doustnymi lekami przeciw PD;</li> <li>* spełnione kryteria kliniczne rozpoznania PD.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	APO-CSI + OTD	
Liczba chorych, n (%)	82	
Mężczyźni, n (%)	34 (41,5)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	67 (23; 85)	
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	14,3 (5,7)	
Wskazanie APO-CSI, n (%)	Ciężkie stany <i>on/off</i>	79 (96,3)
	Dyskinezy	39 (47,6)
	Inne	13 (15,9)
Wybór APO-CSI spośród innych dostępnych terapii, n (%)	Brak możliwości poddania się zabiegom neurochirurgicznym	42 (51,2)
	Preferencje chorego	16 (19,5)
	Niepowodzenie zabiegów neurochirurgicznych	7 (8,5)
	Brak dostępności do zabiegów neurochirurgicznych	5 (6,1)
	Inne	12 (14,6)
Sprawność ruchowa w skali UPDRS-III, średnia (SD) [pkt]	42,28 (14,05)	
Czas trwania stanu <i>off</i> na dobę, średnia (SD) [godz./czas czuwania]	6,64 (3,10)	
Nasilenie dyskinez (oceniane częścią skali UPDRS)* – wynik po przyjęciu leków (ang. <i>on score</i> ), średnia (SD) [pkt]	1,67 (1,01)	
Dawka L-DOPY, średnia (SD) [mg/d.]	989,4 (420,1)	
Dawka LDE**, średnia (SD) [mg/d.]	1 405 (536,7)	
Stosowana uprzednio terapia, n (%)	L-DOPA	81 (98,8)
	DA	69 (84,1)
	APO we wstrzyknięciach	44 (53,7)
	Inhibitory COMT	33 (40,2)

<b>Garcia-Ruiz 2008 [97]</b>		
	<b>Inhibitory MAOB</b>	6 (7,3)
	<b>Leki antycholinergiczne</b>	1 (1,2)
	<b>Amantadyna</b>	19 (23,2)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI 10 mg/ml chlorowodorku APO rozcieńczone roztworem soli fizjologicznej do 5 mg/ml. Infuzja za pomocą przenośnej pompy przeznaczanej do użytku pozaszpitalnego, podłączonej do podskórnie założonej kaniuli.</p> <p>Średnia (SD / zakres) dawka: 72,0 (21,38 / 35; 160) mg/d.;            Średni (SD / zakres) czas infuzji: 14,05 (1,81 / 10,0; 16,5) godz./d.;            Średnia (SD) dawka: 5,03 (1,34) mg/godz.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> domperidon podawany rutynowo w początkowych etapach leczenia. Część chorych stosowała dodatkowe leki – wyniki w tabeli powyżej.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stany off – czas trwania;</li> <li>⊗ sprawność ruchowa – wynik w skali UPDRS-III;</li> <li>⊗ nasilenie dyskinez;</li> <li>⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) i dawka L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
<p>*punktacja obejmuje sumę wyników z pytań 1, 2, 29, 33 skali UPDRS            **LDE na podstawie publikacji <i>Katzenschlager 2005</i> [32]</p>		
<b>7.6.3.8. Tyne 2004</b>		
<b>Tyne 2004 [105]</b>		
<b>METODYKA</b>		
<p><b>Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> uwzględniano dane dla chorych stosujących APO w ciągu ostatnich 10 lat leczonych w Centrum Neurologii i Neurochirurgii w Walton (Wielka Brytania);</p> <p><b>Skala NICE:</b> 4/8 (badanie jednoośrodkowe, brak poprawnej analizy danych, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nieprzedstawione w podziale na podgrupy);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> brak danych na temat utraty chorych z badania, przedstawiono dane dotyczące wyłączenia chorych z analizy: spośród 130 rekordów chorych, do analizy nie włączono 23 z powodu braku dostępności lub niewystarczającej ilości informacji zawartych w dokumentacji;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> APO-CSI: średnio 25,1 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
<b>POPULACJA</b>		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na idiopatyczną PD;</li> <li>⊗ leczeni (w okresie, którego dotyczyło badanie) APO;</li> <li>⊗ ciężkie i trudne do przewidzenia stany off i/lub fluktuacje ruchowe (łącznie z objawami końca dawki (ang. <i>wearing off</i>) nie odpowiadającymi na optymalną terapię doustną) i/lub dyskinezy.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
Parametr	APO-CSI / SC + OTD	

<b>Tyne 2004 [105]</b>		
Liczba chorych	107	
Mężczyźni, n (%)	61 (57,0)	
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	50,9 (9,3)	
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	10 (4,8)	
Interwencja, n (%)	APO-CSI + OTD	12 (11,2)
	APO SC (przerywane iniekcje) + OTD	27 (25,2)
	APO-CSI / SC + OTD	68 (63,6)
Wskazanie APO, n (%)	Ciężkie, trudne do przewidzenia stany <i>off</i>	81 (75,7)
	Fluktuacje motoryczne	20 (18,7)
	Dyskinezy	6 (5,6)
Dawka L-DOPY, średnia (zakres) [mg/d.]	823 (0; 1 800)	
Dawka LDE*, średnia (zakres) [mg/d.]	1 104 (0; 2 250)	
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b>  <u>APO-CSI.</u>            Średnia (SD / zakres) dawka: 69,8 (32,2 / 22; 160) mg;            Średni (SD / zakres) czas infuzji: 13,5 (3,3 / 11; 24) godz./d.;            Średni (SD) czas leczenia: 25,1 mies., maksymalnie 84 (17,7) mies.</p> <p><u>APO SC</u>            Średnia (SD / zakres) dawka w 1 zastrzyku: 3,7 (1,1 / 2; 8) mg;            Średni (SD) czas leczenia: 48,2 (24,8 / 1; 127) mies.</p> <p>69,6% chorych początkowo otrzymujących jedynie APO SC + OTD, w późniejszym czasie otrzymywało APO-CSI + OTD. Okres od rozpoczęcia otrzymywania APO SC + OTD do rozpoczęcia otrzymania APO-CSI + OTD wynosił średnio (SD / zakres) 21,4 (19,3 / 1; 109) mies.</p> <p>Pełna dokumentacja chorych otrzymujących APO-CSI + OTD przez co najmniej 2 miesiące dostępna była dla 66 (61,7%) chorych.</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> Po dwóch miesiącach stosowania APO-CSI + OTD (do 7 lat), dawkę L-DOPY zmniejszono o 24% do średniej (zakres) dawki: 626 (0; 1 650) mg.            Po co najmniej 2 miesiącach otrzymywania APO-CSI + OTD dawkę LDE zmniejszono o 27% do średniej (zakres) dawki: 808 (0; 1 700) mg.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dawki leków przeciwparkinsonowych (LDE) i dawka L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		

\*L-DOPA + DA, z wyjątkiem APO

### 7.6.3.9. Manson 2002

<b>Manson 2002 [100]</b>
METODYKA
<p><b>Badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy odpowiednio reagujący na APO otrzymywali monoterapię, natomiast pozostali nadal otrzymywali politerapię;</p> <p><b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b>            Dobór próby: **;</p>

Manson 2002 [100]				
<p>Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 3 (15,8%) spośród 19 chorych leczonych w ramach politerapii, którzy zaprzestali leczenia w ciągu 6 mies. od rozpoczęcia badania; do zakończenia badania utracono łącznie 17 (26,6%) spośród 64 chorych, w tym 10 (15,6%) z grupy leczonej w ramach monoterapii oraz 7 (10,9%) z grupy politerapii.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Sponsor:</b> finansowe wsparcie: <i>Reta Lila Weston Institute</i>;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średnia (SD / zakres) 33,8 (24,8 / 4; 108) mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na PD leczeni APO od 1995 roku, będący nadal leczeni w roku 2000;</li> <li>⊗ chorzy z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi, ciężkimi dyskinezami, opornymi na OTD.</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr	APO-CSI monoterapia	APO-CSI + OTD politerapia	Ogółem	
Liczba chorych, n (%)	45	19	64	
Mężczyźni, n (%)	27 (60,0)	10 (52,6)	37	
Rasa kaukaska, n (%)	41 (91,1)	16 (84,2)	57 (89,1)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	59,1 (44; 76)	62,7 (43; 77)	60,3 (43; 77)	
Wiek zachorowania, średnia (SD) [lata]	43,4 (10,2)	46,1 (12,1)	44,3 (10,8)	
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia PD, średnia (SD) [lata]	59,3 (9,2)	59,8 (15,6)	59,4 (11,4)	
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	16,2 (7,3)	14,5 (6)	15,7 (6,9)	
Czas trwania stanów <i>on</i> , średnia (SD) [% okresu czuwania]	55 (19,8)	53 (23)	53,7 (19,58)	
Nasilenie dyskinez – wynik ogółem, średnia (SD) [% pkt]	0,73 (0,3)	0,72 (0,24)	0,72 (0,3)	
Czas trwania leczenia L-DOPA, średnia (SD) [lata]	14,8 (6)	13,6 (5,6)	14,5 (5,8)	
Dawka L-DOPY, średnia (SD) [mg/d.]	853 (550)	1115 (767)	928 (625)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	APO	b/d	b/d	(54)
	DA	b/d	b/d	(70)
	Inhibitory COMR	b/d	b/d	(30)
	Amantadyna	b/d	b/d	10 ( )
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI: chlorowodorek APO w dawce 10 mg/ml rozcieńczony w roztworze soli fizjologicznej do 5 mg/ml, podawany za pomocą pompy infuzyjnej;</p> <p>Średnia (SD) dawka w grupie poddanej monoterapii w I etapie obserwacji (stabilizacja terapii) wynosiła 102,8 (70,8) mg i 102,5 (71,8) mg w II etapie obserwacji (ostatnia wizyta w ośrodku).</p> <p>Średnia (SD) dawka w grupie politerapii wynosiła w I etapie obserwacji 92,8 (39) mg i 86,7 mg (36) mg w II etapie</p>				

### Manson 2002 [100]

obserwacji.

Średnia (SD) szybkość wlewu wynosiła 6,1 (2,6) mg w I etapie obserwacji oraz 5,9 mg (2,5) w II etapie obserwacji.

APO podawano średnio (SD) przez 16,5 (4,2) godzin. 9 (14,1%) chorych otrzymywało APO w infuzji przez 24 godziny.

Chorzy byli leczeni monoterapią (APO było jedynym lekiem przeciw PD podczas dnia, dozwolona była pojedyncza dawka L-DOPY lub APO przed porannym włączeniem pompy i po zatrzymaniu wieczorem) lub politerapią (chorzy pozostawali na leczeniu także standardowymi lekami przeciw PD).

**Leczenie wspomagające:** chorzy mieli stopniowo odstawiane inhibitory COMT, selegilinę, amantadynę tydzień przed inicjacją APO a dawka doustnych leków z grupy DA była redukowana. Podczas pobytu chorych w szpitalu, zmniejszono dawki DA (w ciągu tygodnia) i L-DOPY (o 20-50%), a zwiększano stopniowo dawki APO. Gdy chorzy opuścili szpital, dawki L-DOPY nadal były zmniejszane (o ok. 50-100 mg/d./tydzień), a APO zwiększane do wartości optymalnej.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ stany *on* – czas trwania;
- ⊗ nasilenie dyskinez;
- ⊗ dawka L-DOPY;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

## 7.6.3.10. Stocchi 2001

### Stocchi 2001 [104]

#### METODYKA

#### **Badanie retrospektywne, jednoramienne**

**Przydział chorych do grupy:** chorych przydzielano do grupy APO-CSI zgodnie z kryteriami włączenia do badania;

**Skala NICE:** 4/8 (brak danych na temat liczby ośrodków, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki badania nie opisane w sposób jasny, wyniki nieprzedstawione w podziale na grupy);

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVA;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** .5 lat (60 mies.);

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

#### **Kryteria włączenia:**

- ⊗ terapia APO-CSI minimum 5 lat;
- ⊗ chorzy na PD z fluktuacjami ruchowymi leczeni L-DOPĄ i innymi lekami przeciw PD.

#### **Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ wiek >70. r.ż.;
- ⊗ psychiczne zdarzenia niepożądane spowodowane DA w wywiadzie;
- ⊗ brak dobrej odpowiedzi na L-DOPE (kryterium diagnostyczne);
- ⊗ demencja, problemy z sercem, inne ciężkie choroby systemowe.

#### Dane demograficzne

Parametr	APO-CSI + OTD
Liczba chorych, n (%)	30
Mężczyźni, n (%)	21 (70,0)

<b>Stocchi 2001 [104]</b>	
Wiek, średnia (SD) [lata]	62,0 (8,5)
Czas trwania PD, średnia (SD) [lata]	14,8 (5,5)
Stan zaawansowania choroby w skali Hoehn i Yahr, średnia (SD) [pkt]	4,2 (0,8)
Czas trwania leczenia przeciw PD, średnia (SD) [lata]	14,6 (4,7)
Dawka L-DOPY, średnia (SD) [mg/d.]	708 (245)
<b>INTERWENCJA</b>	
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI dawka początkowa 2 mg/godz.; wlew za pomocą insulinowej pompy infuzyjnej zaprogramowanej według indywidualnego zapotrzebowania chorego, trwający 12 godzin (od 8 do 20, na noc zaprzestawano infuzji); pompa dostarczała 0,1-5 ml roztworu zawierającego 1-50 mg APO na godzinę. Schemat ten stosowano przez około tydzień, następnie zwiększając dawkę APO w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej.</p> <p>Średnia (SD / zakres) dawka: 4,3 (2,9 / 2,5; 8,0) mg/godz.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> domperidon 60 mg/d. w celu zapobieżenia systemowym zdarzeniom niepożądanym. Przez tydzień nie podawano (oprócz APO) chorym leków przeciw PD. U chorych u których nie wystąpił odpowiedni efekt terapii APO (nie w pełni mobilni lub jeśli w dalszym ciągu występowały fluktuacje) dodawano L-DOPE (p.o.) i inhibitor dekarboksylazy obwodowej, początkowo w pojedynczej dawce porannej.</p>	
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dawka L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nasilenie dyskinez w skali AIMS.</li> </ul>	

### 7.6.3.11. Pinter 1998

<b>Pinter 1998 [103]</b>	
<b>METODYKA</b>	
<p><b>Badanie prospektywne, jednoramienne</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> wszyscy chorzy byli leczeni APO-CSI, chorych analizowano w zależności od aktywności enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI (grupa I – bez podwyższonej aktywności enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI; grupa II – z podwyższoną aktywnością enzymów trzustkowych po zastosowaniu APO-CSI);</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak danych dotyczących liczby ośrodków, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średnia (zakres): grupa I: 757 (92; 1 782) dni (24,9 (3,0; 58,6) mies.); gr. II: 464 (83; 1 565) dni (15,3 (zakres: 2,7; 51,5) mies.);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> statystyka opisowa;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
<b>POPULACJA</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na idiopatyczną PD, zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami Banku Mózgu Brytyjskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona;</li> </ul>	



Pinter 1998 [103]			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ obecność fluktuacji ruchowych opornych na leczenie doustnymi lekami dopaminergicznymi;</li> <li>⊗ pozytywna odpowiedź motoryczna w teście APO;</li> <li>⊗ brak chorób wątroby/trzustki w wywiadzie.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na zespół Parkinsonowy o etiologii naczyniowej, indukowanej lekami, nowotworowej lub pourazowej.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	APO-CSI + OTD		
	Grupa I	Grupa II	Ogółem
Liczba chorych, n (%)	24	5	29
Mężczyźni, n (%)	16 (66,7)	3 (60,0)	19 (65,5)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	57,8 (42; 72)	56,7 (45; 68)	57,3 (42; 72)
Czas trwania PD, średnia (zakres) [lata]	11,4 (3,8; 16)	10,6 (4,8; 14)	11 (3,8; 16)
Stadium w skali Hoehn i Yahr w stanie <i>on</i> , średnia (zakres)	1,8 (1; 3)	1,6 (1; 3)	b/d
Stadium w skali Hoehn i Yahr w stanie <i>off</i> , średnia (zakres)	3,9 (3; 5)	3,7 (3; 4)	b/d
Czas trwania stanów <i>off</i> [godz./d.]	8,6	9,1	b/d
Czas trwania fluktuacji, średnia (zakres) [lata]	7,4 (3,6; 12)	6,4 (3,2; 9,2)	b/d
Obecność fluktuacji, n (%)	Fluktuacje końca dawki	6 (25,0)	1 (20,0)
	Złożone fluktuacje	18 (75,0)	4 (80,0)
Obecność dyskinez, n (%)	Dyskinezy szczytu dawki	8 (33,3)	2 (40,0)
	Dyskinezy dwufazowe	4 (16,7)	1 (20,0)
Obecność dystonii wczesnego poranka, n (%)	4 (16,7)	1 (20,0)	5 (17,2)
Dawka L-DOPY, średnia (zakres) [mg/d.]	850 (600; 1 400)	785 (600; 1 200)	b/d
Czas leczenia L-DOPA, średnia (zakres) [lata]	8,9 (3,2; 15)	8,6 (3,8; 14)	b/d
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> APO-CSI dawkę stopniowo zwiększano aż do osiągnięcia optymalnej odpowiedzi chorego na leczenie.</p> <p>APO-CSI przez 12 godzin otrzymywało 16 (66,6%) chorych z grupy I oraz 3 (60,0%) chorych z grupy II; APO-CSI przez 24 godziny otrzymywało 8 (33,3%) chorych z grupy I oraz 2 (40,0%) chorych z grupy II.</p> <p>Średnia (zakres) dawka: 4,8 (3; 10) mg/godz. w grupie I oraz 4,6 (3; 9) mg/godz. w grupie II; Średni (zakres) czas trwania leczenia: 757 (92; 1 782) dni w grupie I oraz 464 (83; 1 565) dni w grupie II.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> wszyscy chorzy stosowali L-DOPE w średniej dawce 817,5 (zakres: 600; 1 400) mg/d. oraz deprenyl w dawce 10 mg/d. Ponadto, 2 chorych stosowało bromazepam, 12 chorych bromokryptynę, a 17 chorych lizuryd.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stany <i>off</i> – czas trwania;</li> <li>⊗ dawka L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dotyczące parametrów trzustkowych.</li> </ul>			

### 7.6.3.12. Pietz 1998

Pietz 1998 [102]		
METODYKA		
<p><b>Badanie prospektywne, dwuramienne, bez grupy kontrolnej (w analizie uwzględniono jedynie ramię APO-CSI + OTD), jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> na podstawie stanu chorego, możliwości podawania leku w określonej formie, życzenia chorego;</p> <p><b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b>            Dobór próby: **;            Porównywalność: **;            Punkt końcowy: ***;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (badanie jednośrodkowe, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 60 chorych włączonych do leczenia APO utracono łącznie 11 (18,3%) chorych, którzy zaprzestali terapii APO po 2 mies. (po 3 (5,0%) chorych z powodu psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych oraz niewystarczającego efektu leczenia, 2 (3,3%) chorych z powodu technicznych problemów związanych z terapią, po 1 (1,7%) chorym z powodu wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, przystąpienia do innego badania oraz zgonu z powodu niezwiązanego z leczeniem); spośród 49 chorych włączonych do analizy, utracono łącznie 5 (10,2%) chorych z grupy APO-CSI (3 (6,1%) chorych z powodu psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych oraz 2 (4,1%) chorych z powodu niewystarczającego efektu leczenia) oraz 15 (30,6%) chorych z grupy APO SC (5 (10,2%) z powodu niezadowalającego efektu leczenia, po 3 (6,1%) chorych z powodu technicznych problemów związanych z terapią oraz wystąpienia nudności, 2 (4,1%) chorych z powodu psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (2,0%) chorym z powodu niedociśnienia ortostatycznego oraz przystąpienia do innego badania);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Szwedzka Rada Badań Medycznych (ang. <i>Swedish Medical Research Council</i>) oraz Wydział Medyczny Uniwersytetu w Lund (ang. <i>the Medical Faculty of the University of Lund</i>);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Szwecja);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> APO-CSI: średnio 20,2 oraz 54,0 mies.; APO SC: średnio 10,2 oraz 42,2 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na idiopatyczną PD;</li> <li>⊗ stany <i>off</i>, objawy końca dawki, fluktuacje ruchowe, dwufazowe dyskinezy występujące pomimo optymalnego leczenia PD;</li> <li>⊗ odpowiedź na L-DOPE i APO.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ choroby sercowo-naczyniowe, nerek, hematologiczne, psychiczne.</li> </ul>		
Dane demograficzne*		
Parametr	APO-CSI + OTD	APO SC + OTD
Liczba chorych, n (%)	25	24
Mężczyźni, n (%)	14 (56,0)	16 (66,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,7 (6,8)	58,9 (9,7)
Czas trwania PD, mediana (zakres) [lata]	16,0 (6; 27)	11,5 (3; 25)
Liczba dawek L-DOPY przed podaniem APO, mediana (zakres) [liczba dawek/d.]	8,0 (4; 20)	7,0 (4; 15)
Całkowita dawka L-DOPY przed podaniem APO, mediana (zakres) [mg/d.]	900 (400; 2 600)	825 (175; 3 000)

<b>Pietz 1998 [102]</b>		
Czas trwania terapii L-DOPA, mediana (zakres) [lata]	14,0 (5; 23)	10,0 (3; 23)
Czas trwania stanów <i>off</i> , mediana (zakres) [% okresu czuwania]	50,0 (21; 77)	50,0 (25; 80)
Nasilenie dyskinez – wynik w skali Obeso, mediana (zakres) [pkt]	2,2 (0; 4)	1,7 (0; 4)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b></p> <p>Wybór leczenia dokonywany był na podstawie stanu chorego, możliwości podawania leku w określonej formie, życzenia chorego.</p> <p>Dawkę ustalano testem APO, iniekcje wykonywano co minimum 90 minut, dawka początkowa wynosiła 0,5-1,0 mg, dawkę podnoszono o 0,5-1,0 mg/dawkę (maksymalnie 6 mg) do uzyskania optymalnego efektu lub wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p><u>APO-CSI</u> podawane pompą infuzyjną – początkowa dawka 1 mg/godz., następnie zwiększana o nie więcej niż 1 mg/godz./d. do uzyskania optymalnego efektu lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku uzyskania stabilnego stanu chorego na poziomie niemal suboptymalnym przez 2 dni, dodawano bolus. Dawkę ustalano w taki sam sposób jak w przypadku iniekcji.</p> <p>Mediana (zakres) dawka: 4,0 (2,0; 6,5) mg/godz.;            Całkowita dawka APO, mediana (zakres): 112,5 (57; 174) mg/d.;            Wymiar dawki w bolusie, mediana (zakres): 1,6 (0,5-4,0) mg;            Mediana (zakres) czasu leczenia: 44,0 (3; 67) mies.</p> <p><u>APO SC</u>: 5 mg/ml (pH 3-4) we wstrzykiwaczach – 50% dawki progowej ustalonej w teście APO, następnie dawkę podwyższano o maksymalnie 1,0 mg/d. do uzyskania optymalnego efektu. Chory był poinstruowany, aby aplikować APO w momencie rozpoczęcia stanu <i>off</i> i powtórzyć dawkę po 15 minutach w przypadku braku efektu, największa dozwolona dawka wynosiła 6 mg.</p> <p>Liczba iniekcji na dobę, mediana (zakres): 5,1 (2,0; 13);            Całkowita dawka APO, mediana (zakres): 9,7 (2; 26) mg/d.;            Wymiar dawki w bolusie, mediana (zakres): 1,9 (0,5; 4,5) mg;            Mediana (zakres) czasu leczenia: 22,0 (6; 54) mies.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> domperidon 10-20 mg, 3 razy na dobę, 12-24 godz. przed podaniem APO, następnie możliwe zmniejszenie o 10 mg/d. przez pierwsze dwa tygodnie, następnie całkowicie odstawiony.</p> <p>Dawka L-DOPY zredukowana była o co najmniej 30%, u większości chorych o 50% przed infuzją APO-CSI (24-godzinna). Terapia innymi DA, lekami antycholinergicznymi była wstrzymana, leczenie selegiliną pozostawało bez zmian.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stany <i>off</i> – czas trwania;</li> <li>⊗ nasilenie dyskinez – wynik w skali Obeso;</li> <li>⊗ dawka L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas trwania dyskinez i częstość ich występowania;</li> <li>⊗ punkty końcowe w podziale na podgrupy chorych z/bez psychiatrycznymi zdarzeniami niepożądanymi.</li> </ul>		
<p>*z powodu progresji choroby 4 chorych zmieniło terapię z APO SC na APO-CSI, dane dla tych chorych analizowano w grupie APO-CSI</p>		
<b>7.6.3.13. Hughes 1993</b>		
<b>Hughes 1993 [98]</b>		
METODYKA		
Badanie retrospektywne, dwuramienne, bez grupy kontrolnej (w analizie uwzględniono jedynie ramię		

### Hughes 1993 [98]

**APO-CSI + OTD), kontynuacja badania Frankel 1990.**

**W badaniu Hughes 1993 uczestniczyli chorzy włączeni do badania Frankel 1990, którzy przyjmowali APO ponad 12 miesięcy. Ze względu na znaczne różnice w opisach publikacji i populacji, badanie pierwotne i kontynuację przedstawiono oddzielnie.**

**Przydział chorych do grup:** ze względu na stan chorego. Chorym, którzy wymagali >10 iniekcji dziennie zmieniano terapię na APO-CSI + OTD;

**Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):**

Dobór próby: \*\*\*;

Porównywalność: \*;

Punkt końcowy: \*\*\*;

**Skala NICE:** 5/8 (brak danych na temat liczby ośrodków, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nieprzedstawione w podgrupach);

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVA;

**Sponsor:** brytyjskie stowarzyszenie na rzecz chorych na Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Society of Great Britain*);

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** do 5 lat; APO-CSI: średnia (zakres): 36,5 (12; 61) mies.; APO SC: średnia (zakres): 27 (12; 54);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p=0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy na idiopatyczną PD;
- ⊗ chorzy leczeni APO-CSI / SC + OTD >12 mies.

#### Dane demograficzne

Parametr	APO-CSI + OTD	APO-SC + OTD
Liczba chorych	22	49
Mężczyźni, n (%)	12 (54,5)	29 (59,2)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	60,6 (43; 75)	62,6 (42; 78)
Czas trwania PD, średnia (zakres) [lata]	19,2 (9; 28)	15,2 (5; 26)
Czas trwania stanów off, średnia [godz./d.]	9,5	6,2
Dawka L-DOPY, średnia (zakres) [mg/d.]	986 (50; 3 000)	900 (150; 2 250)
Czas trwania leczenia L-DOPA, średnia (zakres) [lata]	16,6 (6; 24)	13 (4; 21)
Czas trwania fluktuacji motorycznych, średnia (zakres) [lata]	9,3 (3; 18)	7,6 (3; 18)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** APO-CSI w dawce początkowej (początkowa stabilizacja) – średnia (zakres): 80,8 (32; 180) mg/d.; po roku – średnia (zakres) dawka 93,2 (30; 180) mg/d.

APO SC: w dawce początkowej (początkowa stabilizacja) – średnia (zakres) dawka 11,7 (1; 38) mg/d.; po roku – średnia (zakres) dawka 15 (1; 63) mg/d.

**Leczenie towarzyszące:** domperidon doustnie w dawce 20 mg 3 razy na dobę, dwie godziny przed testem APO, stopniowo redukowany przez 3-6 miesięcy aż do całkowitego zakończenia stosowania (o ile możliwe).

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ stany off – czas trwania;
- ⊗ dawka L-DOPY;

### Hughes 1993 [98]

- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania APO-SC.

### 7.6.3.14. Frankel 1990

### Frankel 1990 [96]

#### METODYKA

**Badanie retrospektywne, dwuramienne, bez grupy kontrolnej (w analizie uwzględniono jedynie ramię APO-CSI + OTD)**

**Przydział chorych do grup:** ze względu na stan chorego. Chorym u których kontrola choroby była niesatysfakcjonująca, ale mieli dobrą odpowiedź w stanie *on* podczas leczenia APO SC + OTD zmieniano terapię na APO-CSI + OTD;

**Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):**

Dobór próby: \*\*\*;

Porównywalność: \*;

Punkt końcowy: \*\*\*;

**Skala NICE:** 5/8 (brak danych na temat liczby ośrodków, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nieprzedstawione w podgrupach);

**Opis utraty chorych z badania:** b/d;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVA;

**Sponsor:** brytyjskie stowarzyszenie na rzecz chorych na Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease Society of Great Britain*);

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** APO-CSI: mediana (zakres): 22 (5; 32) mies.; APO SC: mediana (zakres): 13,5 (5; 26) mies.;

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy na idiopatyczną PD;
- ⊗ chorzy leczeni L-DOPA;
- ⊗ terapia APO;
- ⊗ fluktuacje *on/off* niekontrolowane standardową terapią L-DOPA, DA, selegiliną i dietą białkową.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ istotne choroby sercowo-naczyniowe, wątroby lub nerek;
- ⊗ zaburzenia psychiczne, demencja.

#### Dane demograficzne

Parametr	APO-CSI + OTD	APO SC + OTD
Liczba chorych	25	32
Mężczyźni, n (%)	15 (60,0)	19 (59,4)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	58,8 (40; 74)	59,0 (40; 73)
Czas trwania PD, średnia (zakres) [lata]	17,8 (7; 24)	14,5 (5; 23)
Stan zaawansowania PD w skali Hoehn i Yahr, średnia (zakres) [pkt]	4,1 (4; 5)	3,5 (2; 5)
Czas trwania stanów <i>off</i> , średnia [godz./d.]	9,9	6,9

<b>Frankel 1990 [96]</b>		
Dawka L-DOPY, średnia [mg/d.]	992	854
Czas trwania leczenia L-DOPĄ, średnia (zakres) [lata]	15,6 (3; 20)	12,8 (3; 20)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>APO-CSI</u> (w minipompie; roztwór APO w dawce 10 mg/ml) do 5 mg/godz., ze zwiększeniem dawki 0,05 mg/h. Dodatkowo stosowano bolus w dawce 0,3 mg. Dawka początkowa APO-CSI wynosiła 1 mg/godz., następnie dawkę zwiększano odpowiednio do reakcji na leczenie.</p> <p>Średnia (zakres) dawka: 3,3 (1,25; 5,5) mg/godz.;            Średni (zakres) ekwiwalent: 0,05 (0,02; 0,08) mg/kg/godz.;</p> <p>Większość chorych przyjmowała 2-4 mg/godz. Suplementowano średnio (zakres) 9,5 (0; 32) bolusami dziennie, średnią (zakres) dawką 2,4 (1,0; 7,5) mg na bolus. Średnia (zakres) dawka wynosiła 89 (24; 207) mg/d.</p> <p><u>APO SC:</u> 10 mg/ml, 1 mg APO podczas stanu <i>off</i> spowodowanego odstawieniem L-DOPY; podwyższenie dawki o 1 mg APO co 20 minut do wystąpienia odpowiedzi motorycznej;</p> <p>Średnia (zakres) dawka: 2,2 (0,2; 5) mg;            Średnia liczba iniekcji: 4,8 iniekcji/d.;</p> <p>Średnia (zakres) dawka dzienna: 10,2 (0,8; 27,5) mg/d.</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> domperidon doustnie, w dawce 20 mg, 2 godz. przed testem APO; z leków przeciw PD stosowano bromokryptynę, amantadynę, leki antycholinergiczne, selegilinę.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stany <i>off</i> – czas trwania;</li> <li>⊗ dawka L-DOPY;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do uzupełniającej oceny skuteczności i bezpieczeństwa APO-CSI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania APO-SC.</li> </ul>		

## 7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 7.7.1. Etap I

Tabela 65.  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Borgemeester 2016</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Borroni 2014</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook.
<i>Jenner 2016</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Levine 2003</i> [120]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie przedstawiono wyników i wniosków odnoszących się do APO-CSI.
<i>Rascol 2015</i> [121]	Niewłaściwa populacja	Brak scharakteryzowanej populacji.
<i>Rodríguez-Molinero 2015</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	List
<i>Stocchi 2016</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook.
<i>Wenzel 2014</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook.

### 7.7.2. Etap II

Tabela 66.  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap i analiza uzupełniająca

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz*
<i>Auffret 2017</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	<b>Brak wyników liczbowych dla grupy kontrolnej, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Bhidayasiri 2016</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Bonuccelli 2002</i> [127]	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Brown 1973</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	<b>Brak optymalizacji dawki APO.</b>
<i>Cilia 2014</i> [129]	Niewłaściwa populacja	<b>Występowanie fluktuacji opornych na standardowe leczenie nie było kryterium włączenia do badania. Tylko 1 z grup kontrolnych obejmowała chorych z fluktuacjami, ale nie pokazano w niej wyników leczenia APO-CSI.</b>
<i>Colzi 1998</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych</b>

		APO-CSI.
<i>Corsini 1979 [131]</i>	Niewłaściwy komparator	<b>APO w obu grupach (badanej i kontrolnej).</b>
<i>Ellis 1997 [132]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Fernandez-Pajarin 2016 [133]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Fietzek 2015 [134]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Publikacja w języku niemieckim.</b>
<i>Giovannoni 2000 [135]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Gunzler 2008 [136]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>Brak optymalizacji dawki APO.</b>
<i>Hardie 1984 [137]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Hellmann 2008 [138]</i>	Niewłaściwa populacja	<b>Chorzy na PD bez fluktuacji ruchowych.</b>
<i>Hunter 1997 [139]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>Nieprecyzyjny opis interwencji, prawdopodobnie APO w iniekcji.</b>
<i>Jenkins 1992 [140]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Kanovsky 2002 [141]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Katzenschlager 2005 [142]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Merello 1992 [143]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Montastruc 2016 [144]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Nieznana liczba chorych (N) leczonych APO-CSI.</b>
<i>Muhiddin 1994 [145]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Nomoto 2015 [146]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Nyholm 2009 [147]</i>	Niewłaściwy komparator	<b>Porównanie APO-CSI z dojelitowymi wlewami L-DOPY, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Poewe 1993 [148]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Pollak 1987 [149]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Pollak 1993 [150]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Rambour 2014 [151]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Publikacja w języku francuskim.</b>
<i>Rodríguez 1994 [152]</i>	Niewłaściwa populacja	<b>Populacja mieszana (chorych stosujących APO i dojelitowe wlewy L-DOPY analizowano łącznie, brak danych na temat liczby chorych leczonych APO), brak możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji spełniającej kryteria.</b>
<i>Scarzella 1985 [153]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>Brak optymalizacji dawki APO.</b>
<i>Schrag 1999 [154]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Sharma 2004 [155]</i>	Niewłaściwa populacja	<b>Populacja mieszana (nie podano liczby chorych leczonych APO-CSI lub APO SC), brak możliwości wyodrębnienia wyników dla populacji spełniającej kryteria.</b>



<i>Slotty 2014 [156]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO stosowane przedoperacyjnie.</b>
<i>Stanzione 1997 [157]</i>	Niewłaściwa populacja	<b>Brak danych na temat fluktuacji i wcześniejszego leczenia.</b>
<i>Steiger 1992 [158]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Stibe 1988 [159]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Stocchi 1993 [160]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Thomas 2003 [161]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Todorova 2013 [162]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO + rotygotylna w plastrach.</b>
<i>Todorova 2015 [163]</i>	Niewłaściwy komparator	<b>Porównanie APO-CSI z dojelitowym wlewem L-DOPY, brak punktów końcowych analizowanych w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa.</b>
<i>Vaamonde 2009 [164]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>van Hilten 1997 [165]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>Porównanie APO SC z APO stosowaną we wlewach dożylnych.</b>
<i>Verhagen Metman 1997 [166]</i>	Niewłaściwa interwencja	<b>APO we wstrzyknięciach.</b>
<i>Wenning 1999 [167]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Badanie jednoramienne, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Winge 2012 [168]</i>	Niewłaściwa populacja	<b>Brak danych o występowaniu fluktuacji ruchowych, &lt;20 chorych leczonych APO-CSI.</b>
<i>Yarnall 2016 [169]</i>	Niewłaściwa metodyka	<b>Ocena pośmiertna depozycji amyloidu.</b>

\*pogrubiony tekst odnosi się do kryteriów wykluczenia badań z II etapu analizy, przyczyny wykluczenia publikacji z uzupełniającej analizy przedstawiono po przecinku tekstem niepogrubionym, jeśli daną publikację rozważano także w ramach analizy uzupełniającej

## 7.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 67.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 68.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- ⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

**Tabela 69.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 70.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 71.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
		..... (max. ****)

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 72.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez</li> </ul>

<p>prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>
--

**Tabela 73.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

---

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

---

## 7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 74.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

**Tabela 75.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

**Tabela 76.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne

Badanie (publikacja)	OBS [mies.] <sup>^</sup>	Punkt końcowy	APO-CSI ± OTD	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –				

**Tabela 77.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne

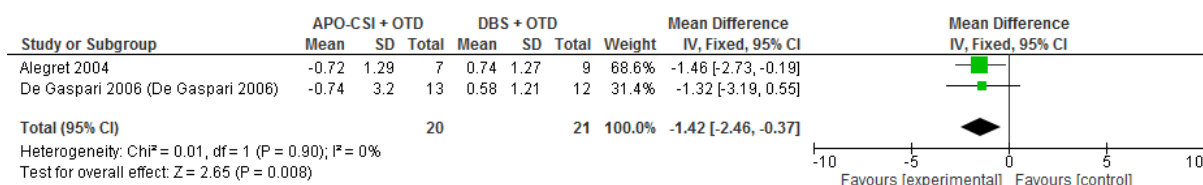
Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	APO-CSI + OTD		
			MD; zmiana [%]	N	IS
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –					



## 7.10. Wykresy forest-plot

Rysunek 3.

Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt] (parametr MD)



## 7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 78.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań.</li> </ul>	Tak, podrozdziały 3.4, 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 3.3.3

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 3.9, 3.10, 3.11, 3.12
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdziały 3.3.3, 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 3.3.1, 3.4.1, 7.2, 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdziały 3.3.3, 3.4.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdział 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdział 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdział 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdział 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 3.9, 3.10, 3.11, 3.12

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, podrozdział 3.15

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	26
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	30
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	44
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....	59
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla APO-CSI + OTD vs OTD .....	60
Tabela 6. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....	69
Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla APO-CSI + OTD vs DBS + OTD .....	71
Tabela 8. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy <sup>^^</sup> .....	83
Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań dla uzupełniającej oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa APO-CSI .....	85
Tabela 10. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>Drapier 2012</i> .....	94
Tabela 11. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>De Gaspari 2006</i> (publikacja <i>De Gaspari 2006</i> dotycząca okresu obserwacji równego 12 miesięcy) i <i>Alegret 2004</i> .....	103
Tabela 12. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	108
Tabela 13. Zmiana w jakości życia w skali PDQ-8 .....	111
Tabela 14. Zmiana czasu trwania stanów <i>off</i> .....	112

---

Tabela 15. Zmiana w występowaniu fluktuacji ruchowych w skali UPDRS-III .....	112
Tabela 16. Zmiana w występowaniu powikłań ruchowych w skali UPDRS-IV .....	113
Tabela 17. Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS .....	113
Tabela 18. Zmiana w nasileniu objawów pozaruchowych w skali NMSS .....	114
Tabela 19. Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE .....	115
Tabela 20. Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali BPRS .....	116
Tabela 21. Zmiana w nasileniu depresji w skali BDI .....	116
Tabela 22. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych .....	117
Tabela 23. Częstość występowania zgonów .....	118
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	119
Tabela 25. Zmiana w czasie trwania stanów <i>off</i> .....	122
Tabela 26. Częstość występowania stanów <i>off</i> .....	122
Tabela 27. Częstość występowania całkowitego zniesienia stanów <i>off</i> .....	123
Tabela 28. Zmiana w czasie trwania stanów <i>on</i> .....	123
Tabela 29. Częstość występowania stanów <i>on</i> .....	124
Tabela 30. Zmiana w ocenie funkcji ruchowych w skali UPDRS-III.....	125
Tabela 31. Wynik oceny funkcji ruchowych w teście <i>Hand Tapping</i> .....	127
Tabela 32. Czas do wystąpienia najlepszego wyniku w teście <i>Hand Tapping</i> .....	127
Tabela 33. Zmiana w nasileniu dyskinez w skali AIMS .....	128
Tabela 34. Zmiana w czasie trwania dyskinez.....	129
Tabela 35. Zmiana w niesprawności związanej z dyskinezami w skali UPDRS-33 .....	130

---

---

Tabela 36. Częstość występowania zmian wyniku w skalach oceny dyskinez .....	130
Tabela 37. Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych .....	131
Tabela 38. Zmiana w nasileniu objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI .....	132
Tabela 39. Zmiana w nasileniu depresji.....	133
Tabela 40. Zmiana w zaburzeniach funkcji płata czołowego.....	134
Tabela 41. Zmiana w zaburzeniach pamięci.....	135
Tabela 42. Zmiana w zaburzeniach sprawności wzrokowo-ruchowej .....	136
Tabela 43. Zmiana w zaburzeniach sprawności wzrokowo-przestrzennej w skali JLO .....	136
Tabela 44. Zmiana dawek leków przeciwparkinsonowych (LDE).....	137
Tabela 45. Częstość występowania zgonów .....	139
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	141
Tabela 47. Zmiana w jakości życia – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej ≥20 chorych stosujących APO-CSI .....	144
Tabela 48. Zmiany funkcji motorycznych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej ≥20 chorych stosujących APO-CSI .....	148
Tabela 49. Częstość występowania zgonów – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej ≥20 chorych stosujących APO-CSI.....	155
Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej ≥20 chorych stosujących APO-CSI.....	156
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez	

---

---

grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej $\geq 20$ chorych stosujących APO-CSI .....	157
Tabela 52. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej $\geq 20$ chorych stosujących APO-CSI .....	159
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza na podstawie badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych lub z niewłaściwą grupą kontrolną w populacji liczącej $\geq 20$ chorych stosujących APO-CSI .....	160
Tabela 54. Zmiany funkcji ruchowych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	166
Tabela 55. Zmiany funkcji neuropsychologicznych i poznawczych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	168
Tabela 56. Częstość występowania działań niepożądanych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	169
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do DBS .....	170
Tabela 58. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych apomorfina .....	178
Tabela 59. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych apomorfina .....	181
Tabela 60 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla apomorfiny w populacji docelowej .....	199
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	201
Tabela 62. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	202
Tabela 63. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	203

---

---

Tabela 64 Ocena przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR.....	208
Tabela 65. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	246
Tabela 66. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap i analiza uzupełniająca.....	246
Tabela 67. Kryteria Cook.....	249
Tabela 68. Skala AMSTAR.....	249
Tabela 69. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	250
Tabela 70. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	251
Tabela 71. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	251
Tabela 72. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	252
Tabela 73. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	253
Tabela 74. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	255
Tabela 75. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	255
Tabela 76. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne..	255
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne.....	255
Tabela 78. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	256

---



---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I .....	28
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....	36
Rysunek 3. Zmiana w zaburzeniach funkcji poznawczych w skali MMSE [pkt] (parametr MD) .....	256

---

## 10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Analiza problemu decyzyjnego, *Dacepton® (apomorfina) w w postaci ciągłych wlewów podskórnych w leczeniu osób z chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe utrzymujące się pomimo stosowania doustnych leków przeciwparkinsonowych – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, Warszawa 2017
3. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M. i in., *An Inventory for Measuring Depression*, Archives of General Psychiatry 1961, 4 (6): 561-571
4. Boczarska-Jedynak M., *Prowadzenie pacjenta z chorobą Parkinsona po wszczępieniu stymulatora DBS*, Neurologia po Dyplomie 2013, 8 (6): 7-13
5. Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M. i in., *Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych*, Polski Przegląd Neurologiczny 2014, 10 (1): 15-22
6. Chaudhuri K. R., Martinez-Martin P., Brown R. G. i in., *The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study*, Movement Disorders 2007, 22 (13): 1901-1911
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
8. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
9. Dubois B., Burn D., Goetz C. i in., *Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force*, Movement Disorders 2007, 22 (16): 2314-2324
10. Esselink R. A. J., de Bie R. M. A., de Haan R. J. i in., *Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial*, Neurology 2004, 62: 201-207
11. European Medicines Agency, *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease*, EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2, 2012

- 
12. Fahn S., Elton R. L. UPDRS Development Committee, *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, w: Fahn S., Marsden C. D., Calne D. B., Goldstein M. (editors), *Recent Developments in Parkinson's Disease. 2nd edn*, Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ 1987, 153–163, 293–304
  13. Flansbjerg U.-B., Holmback A. M., Downham D. i in., *Reliability of Gait Performance Tests in Men and Women with Hemiparesis After Stroke*, *Journal of Rehabilitation Medicine* 2005, 37: 75-82
  14. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R., *"Mini-Mental State" A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for The Clinician*, *Journal of Psychiatric Research* 1975, 12: 189-198
  15. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Duopa*, 03-A939 Revised: January 2015, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/203952s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/203952s000lbl.pdf) (data dostępu: 07.04.2017 r.)
  16. Fundacja na Rzecz Chorych na Parkinsona, *List do Ministra Zdrowia Marka Zembali*, 2015
  17. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
  18. Gugala M., Łojek E., Lipczyńska-Łojkowska W. i in., *Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych*, *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2007, 16 (1): 81-85
  19. Guy W., *Abnormal involuntary movement scale*, w: *US Department of Health, Education and Welfare: Assessment Manual for Psychopharmacology*, Washington, DC 1976, 534-537
  20. Hamilton M., *A Rating Scale for Depression*, *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1960, 23: 56-62
  21. Hauser R. A., Gordon M. F., Mizuno Y. i in., *Minimal Clinically Important Difference in Parkinson's Disease as Assessed in Pivotal Trials of Pramipexole Extended Release*, *Parkinson's Disease* 2014: 1-8
-

- 
22. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 07.04.2017 r.)
  23. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, Imputing standard deviations for changes from baseline*, The Cochrane Collaboration 2011, [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_16/16\\_1\\_3\\_2\\_imputing\\_standard\\_deviations\\_for\\_changes\\_from\\_baseline.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_1_3_2_imputing_standard_deviations_for_changes_from_baseline.htm) (data dostępu 07.04.2017 r.)
  24. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, What is different when including non-randomized studies?*, The Cochrane Collaboration 2011, [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_13/13\\_6\\_1\\_whats\\_different\\_when\\_including\\_non\\_randomized\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_13/13_6_1_whats_different_when_including_non_randomized_studies.htm) (data dostępu: 07.04.2017 r.)
  25. Holden S. K., Jones W. E., Baker K. A. i in., *Outcome measures for Parkinson's disease dementia: a systematic review*, *Movement Disorders-Clinical Practice* 2016, 3 (1): 9-18
  26. Honig H., Antonini A., Martinez-Martin P. i in., *Intrajejunal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease: A Pilot Multicenter Study of Effects on Nonmotor Symptoms and Quality of Life*, *Movement Disorders* 2009, 24 (10): 1468-1474
  27. Horvath K., Aschermann Z., Kovacs M. i in., *Minimal Clinically Important Differences for the Experiences of Daily Living Parts of Movement Disorder Society–Sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, *Movement Disorders* 2017 (E-Pub Ahead of Print)
  28. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
  29. Jankovic J., Aguilar L. G., *Current Approaches to the Treatment of Parkinson's Disease*, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008, 4 (4): 743-757
  30. Jenkinson C., Fitzpatrick R., Peto V. i in., *The PDQ-8: Short-Form Parkinson's Disease Development And Validation of a Questionnaire*, *Psychology and Health* 1997, 12: 805-814
  31. Katzenschlager R., Hughes A., Evans A. i in., *Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges*, *Movement Disorders* 2005, 20: 151-157
-

- 
32. Katzenschlager R., Manson A. J., Evans A. i in., *Low dose quetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study*, The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2004, 75: 295-297
  33. Killian G., *The Stroop Color-Word Interference Test*, w: Keyser D., Sweetland R. (red.), Test Critiques 1985, 2: 751-758
  34. Langston J. W., Widner H., Goetz C. G. i in., *Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT)*, Movement Disorders 1992, 7 (1): 2-13
  35. Leentjens A. F. G., Verhey F. R. J., Lousberg R. i in., *The Validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg Depression Rating Scales as Screening and Diagnostic Tools for Depression in Parkinson's Disease*, International Journal of Geriatric Psychiatry 2000, 15: 644-649
  36. Leroi I., Pantula H., McDonald K., Harbishettar V., *Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment and Dementia*, Parkinson's Disease 2012: 1-10
  37. Luo N., Tan. L. C. S., Zhao Y. i in., *Determination of the Longitudinal Validity and Minimally Important Difference of the 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8)*, Movement Disorders 2009, 24 (2): 183–187
  38. Martinez-Martin P., Prieto L., Forjaz M. J., *Longitudinal Metric Properties of Disability Rating Scales for Parkinson's Disease*, Value in Health 2006, 9 (6): 386-393
  39. Merola A., Espay A. J., Romagnolo A. i in., *Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study*, Parkinsonism and Related Disorders 2016, 104-108
  40. Muayqil T., Camicioli R., *Systematic Review and Meta-Analysis of Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine in Alzheimer's Disease and Other Dementias*, Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra 2012, 2: 546-572
  41. National Institute for Health and Care Excellence, *Parkinson's disease with motor fluctuations: safinamide, Terms used in this evidence summary*, 2017, <https://www.nice.org.uk/advice/es6/chapter/terms-used-in-this-evidence-summary> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
  42. Nelson H. E., *A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects*, Cortex 1976, 12: 313-324
-

- 
43. Neuropsychiatric Inventory (NPI), *Setting the Standard for Alzheimer Research, What is the Neuropsychiatric Inventory?*, 2017 <http://npitest.net/about-npi.html#nogo> (data dostępu: 07.04.2017 r.)
44. Nyholm D., *Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: A review of efficacy and safety*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2012, 18: 916-929
45. Odin P., Chaudhuri K. R., Slevin J. T. i in., *Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2015, 21 (10): 1133-1144
46. Overall J. E., Gorham D. R., *The Brief Psychiatric Rating Scale*, *Psychological Reports* 1962, 10: 799-812
47. Papapetropoulos S., *Patient Diaries As a Clinical Endpoint in Parkinson's Disease Clinical Trials*, *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012, 18: 380-387
48. Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich, *Interpelacja (nr 28891) do ministra zdrowia w sprawie leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona*, Warszawa 29 września 2014 r.
49. Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich, *Stanowisko dotyczące leczenia zaawansowanej postaci choroby Parkinsona*, Warszawa 7 maja 2014 r.
50. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R., *Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire*, *Age and Ageing* 2001, 30: 299-302
51. Piskunowicz M., Bieliński M., Zgliński A., Borkowska A., *Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej*, *Psychiatria Polska* 2013, 47 (3): 475-485
52. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 07.04.2017 r.)
53. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 07.04.2017 r.)
54. Ramarker C., Marinus J., Stiggebout A. M., van Hilten B. J., *Systematic Evaluation of Rating Scales for Impairment and Disability in Parkinson's Disease*, *Movement Disorders* 2002, 17 (5): 867-876
-

- 
55. Reitan R. M., *Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage, Perceptual and Motor Skills* 1958, 8: 271-276
56. Rocznik B., Wciórka J., *Wybrane neuropsychologiczne wskaźniki uwagi i pamięci u chorych na schizofrenię, ich krewnych pierwszego stopnia oraz osób zdrowych*, *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2009, 18 (4): 339-347
57. Rodríguez-Molinero A., Martínez-Castrillo J. C., Sama-Monsonis A. i in., *Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2015, 1-3
58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
59. Rudzińska M., Gatkowska I., Mirek E. i Szczudlik A., *Poradnik, Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja*, MSD sierpień 2007
60. Schrag A., Sampaio C., Counsell N., Poewe W., *Minimal Clinically Important Change on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, *Movement Disorders* 2006, 21 (8): 1200-1207
61. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A. i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013-1020
62. Shulman L. M., Gruber-Baldini A. L., Anderson K. E. i in., *The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, *Archives of Neurology* 2010, 67 (1): 64-70
63. Sienkiewicz J., *Poradnik dla osób z chorobą Parkinsona, Fundacja Życ z chorobą Parkinsona*, Warszawa 2007
64. Sławek J., *Choroba Parkinsona*, *Medycyna Praktyczna* 2016, <http://neurologia.mp.pl/choroby/151060,choroba-parkinsona> (data dostępu 07.04.2017 r.)
65. Sławek J., Friedman A., Białecka M. i in., *Lewodopa – złoty standard leczenia choroby Parkinsona*, *neuroedu.pl* 2015, 2: 1-19
-

- 
66. Storch A., *Treating Patients with Deep Brain Stimulation or Duodopa – Pros and Cons*, *European Neurological Disease* 2007, 2: 14-17
67. Stroop R., *Studies of Interference in Serial Verbal Reactions*, *Journal of Experimental Psychology* 1935, 18 (6): 643-662
68. Szlufik S., *Obecne wskazania i potencjalne możliwości zastosowania głębokiej stymulacji mózgu w schorzeniach neurologicznych*, [https://neuroedu.pl/index.php/content/download/8772/133663/file/DBS\\_PELNA%20TRES\\_C.pdf](https://neuroedu.pl/index.php/content/download/8772/133663/file/DBS_PELNA%20TRES_C.pdf) (data dostępu: 07.04.2017 r.)
69. The International Parkinson and Movement Disorder Society, *Evidence Based Medicine Publications*, <http://www.movementdisorders.org/MDS/Resources/Publications-Reviews/EBM-Reviews1.htm> (data dostępu 07.04.2017 r.)
70. Tomlinson C. L., Stowe R., Patel S. i in., *Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease*, *Movement Disorders* 2010, 25 (15): 2649-2685
71. Trenkwalder C., Chaudhuri K. R., Garcia-Ruiz P. J. i in., *Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease e Clinical practice recommendations*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2015, 21 (9): 1023-1030
72. Visser M., Leentjens A., Marinus J. i in., *Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory in Patients With Parkinson's Disease*, *Movement Disorders* 2006, 21 (5): 668-672
73. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 07.04.2017 r.)

#### **Badania wtórne włączone do analizy:**

74. Clarke C. E., Worth P., Grosset D., Stewart D., *Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2009, 15: 728-741
75. Deleu D.; Hanssens Y.; Northway M. G., *Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease*, *Drugs Aging* 2004, 21 (11): 687-709
-



- 
76. Fox S. H., Katzenschlager R., Lim S.-Y. i in., *Update on treatments for motor symptom of PD*, 2015, [http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/EBM-Papers/UPDATEFORWEBSITE MOTORTREATMENTFORPD\\_TEXT\\_9FEB2015\\_FINALTEXT.pdf](http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/EBM-Papers/UPDATEFORWEBSITE MOTORTREATMENTFORPD_TEXT_9FEB2015_FINALTEXT.pdf) (data dostępu 07.04.2017 r.)
77. Goetz C. G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C., *Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004*, *Movement Disorders* 2005, 20 (5): 523-539
78. Lang A. E., Lees A., *Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review*, *Movement Disorders* 2002, 17 (4): 1-6
79. Pilleri M. Antonini A., *Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease*, *Expert Opinion on Drug Safety* 2014 (E-Pub Ahead of Print)
80. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, *Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*, London: Royal College of Physicians, 2006
81. Timpka J., Hendriksen T., Odin P., *Non-oral Continuous Drug Delivery Techniques in Parkinson's Disease: For Whom, When, and How?*, *Movement Disorders* 2016, 3 (3): 221-229
82. Volkmann J., Albanese A., Antonini A. i in., *Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review*, *Journal of Neurology* 2013, 260: 2701-2714
83. Xie C.-I., Wang W.-W., Zhang S.-F. i in., *Continuous dopaminergic stimulation (CDS)-based treatment in Parkinson's disease patients with motor complications: A systematic review and meta-analysis*, *Scientific Reports* 2014, 4 (6027): 1-9

**Badania pierwotne włączone do analizy głównej:**

84. Alegret M., Valldeoriola F., Marti M. i in., *Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease*, *Movement Disorders* 2004, 19 (12): 1463-1469
85. Antonini A., *Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice*, *Parkinsonism and Related Disorders* 2007, 13: 24-28
-

- 
86. Antonini A., Isaias I. U., Rodolfi G. i in., *A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation*, Journal of Neurology 2010, 258 (4): 579-585
87. De Gaspari D., Siri C., Landi A. i in., *Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2006, 77: 450-453
88. Di Rosa A. E., Epifanio A., Antonini A. i in., *Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease*, Neurological Sciences 2003, 24: 174-175
89. Elia A. E., Dollenz C., Soliveri P., Albanese A., *Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation*, European Journal of Neurology 2012, 19: 76-83
90. Martinez-Martin P., Reddy P., Antonini A. i in., *Chronic Subcutaneous Infusion Therapy with Apomorphine in Advanced Parkinson's Disease Compared to Conventional therapy: A real Life Study of Non Motor Effects*, Journal of Parkinson's Disease 2011, 1: 197-203
91. Morgante L., Basile G., Epifanio A. i in., *Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years*, Archives of Gerontology and Geriatrics 2004, 9: 291-296

**Badania pierwotne włączone do analizy uzupełniającej:**

92. Barbosa P., Lees A. J., Magee C. i in., *A retrospective evaluation of the frequency of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease patients treated with continuous waking day apomorphine pumps*, Movement Disorders Clinical Practice 10.1002/mdc3.12416. (In press)
93. Borgemeester R. W. K., Drent M., van Laar T., *Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients*, Parkinsonism and Related Disorders 2016, 23: 17-22
94. Drapier S., Gillioz A. S., Leray E. i in., *Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications*, Parkinsonism and Related Disorders 2012, 18: 40-44
-

- 
95. Drapier S., Eusebio A., Degos B. i in., *Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study*, Journal of Neurology 2016, 263 (6): 1111-1119
  96. Frankel J. P., Lees A. J., Kempster P. A., Stern G. M., *Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1990, 53: 96-101
  97. Garcia-Ruiz P. J., Ignacio Á. S., Pensado B. A. i in., *Efficiency of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study*, Movement Disorders 2008, 28 (8): 1130-1136
  98. Hughes A. J., Bishop S., Kleedorfer B. i in., *Subcutaneous Apomorphine in Parkinson's Disease: response to Chronic Administration for up to Five Years*, Movement Disorders 1993, 8 (2): 165-170
  99. Kimber T. E., Fang J., Huddy L. J. i in., *Longterm adherence to apomorphine infusion in patients with Parkinson's disease: a 10 year observational study*, Journal of Internal Medicine 2017 (E-Pub Ahead of Print)
  100. Manson A. J., Turner K., Lees A. J., *Apomorphine Monotherapy in the Treatment of Refractory Motor Complications of Parkinson's Disease: Long-Term Follow-Up Study of 64 Patients*, Movement Disorders 2002, 17 (6): 1235-1241
  101. Martinez-Martin P., Reddy P., Katzenschlager R. i in., *EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease*, Movement Disorders 2014 (E-Pub Ahead of Print)
  102. Pietz K., Hagell P., Odin P., *Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1998, 65: 709-716
  103. Pinter M. M., Hellscher R. J., Mundsperger N., Binder H., *Transient increase of pancreatic enzymes evoked by apomorphine in Parkinson's disease*, Journal of Neural Transmission 1998, 105:1237-1244
  104. Stocchi F., Vacca L., De Pandis M. F. i in., *Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results*, Neurological Sciences 2001, 22: 93-94
-

105. Tyne H. L., Parsons J., Sinnott A. i in., *A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease*, *Journal of Neurology* 2004, 251: 1370-1374

#### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

106. Charakterystyka produktu leczniczego Dacepton® (data dostępu 07.04.2017 r.)

107. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, *Apomorphine*, [https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+24086](https://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+24086) (data dostępu: 07.04.2017 r.)

108. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the PRAC meeting on 11-14 January 2016*, EMA/PRAC/92676/2016, 2016

109. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Minutes of the PRAC meeting on 04-08 July 2016*, EMA/PRAC/632773/2016, 2016

110. European Medicines Agency, *PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters, July 2012 – Issue number: 1207*, EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012, 2012

111. European Medicines Agency, *Monthly Report, Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)*, EMEA/599450/2009, 2009

112. [REDACTED]

113. Food and Drug Administration, *MedWatch, Safety Information, Apokyn (apomorphine hydrochloride) injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, 2010

114. Food and Drug Administration, *MedWatch, Safety Information, Zofran (ondansetron hydrochloride) tablets, oral solution, orally disintegrating tablet, and injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, 2010

115. Food and Drug Administration, *New Molecular Entity Postmarketing Safety Evaluation Pilot Program Final Report, Apokyn (apomorphine hydrochloride)*, 2009,

file:///C:/Users/mbanasik/Desktop/Dacepton/wyszukiwanie/najnowsze%20wyszukiwanie%2024%20lutego%202017/dodatkowe/FDA%202009.html (data dostępu: 07.04.2017 r.)

116. Food and Drug Administration, Flowers Ch. Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology, *Psychiatric events, Apokyn™ (apomorphine), NDA #21-264 (approval: 4/20/04), 2008*

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:**

117. Borgemeester R. W. K., Lees A. J., van Laar T., *Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence*, Parkinsonism and Related Disorders 2016, 27: 35-40

118. Borroni G., Torti S., D'Ospina R. M., Pezzini C., *Drug-induced panniculitides*, Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2014, 149 (2): 263-270

119. Jenner P., Katzenschlager R., *Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease*, Parkinsonism and Related Disorders 2016, 33 (1): 13-21

120. Levine C. B., Fahrbach K. R., Siderowf A. D. i in., *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A systematic Review of the Literature*, Evidence Report/technology Assessment 2003, 57: 1-270

121. Rascol O., Perez-Lloret S., Ferreira J J., *New treatments for levodopa-induced motor complications*, Movement Disorders 2015, 11 (30): 1451-1460

122. Rodriguez-Molinero A., Perez-Martinez D. A., Galvez-Barron C., Hernandez-Vara J. i in., *Remote control of apomorphine infusion rate in Parkinson's disease: Real-time dose variations according to the patients' motor state. A proof of concept*, Parkinsonism and Related Disorders 2015, 8 (21): 996-998

123. Stocchi F., Torti M., Fossati C., *Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016, 14 (17): 1889-1902

124. Wenzel K., Homann C. N., Fabbrini G., Colosimo C., *The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease*, Expert Review of Neurotherapeutics 2014, 14 (7): 833-843

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:**

- 
125. Auffret M., Le Jeune F., Maurus A. i in., *Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations*, Journal of the Neurological Sciences 2017, 372: 279-287
126. Bhidayasiri R., Sringean J., Anan C. i in., *Quantitative demonstration of the efficacy of night-time apomorphine infusion to treat nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease using wearable sensors*, Parkinsonism and Related Disorders 2016, 1-6
127. Bonuccelli U., Napolitano A., Del Dotto P., Quattrone A., *Motor Response to Apomorphine in Patients With Parkinson's Disease With Long-Duration Response to Levodopa*, Clinical Neuropharmacology 2002, 25 (2): 119-121
128. Brown W. A., Van Woert M. H., Ambani L. M., *Effect of apomorphine on growth hormone release in humans*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1973, 37 (3): 463-465
129. Cilia R., Siri C., Canesi M. i in., *Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2014 (E-Pub Ahead of Print)
130. Colzi A., Turner K., Lees A., *Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease*, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1998, 64 (5): 573-576
131. Corsini G. U., Del Zompo M., Gessa G. L., Mangoni A., *Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease*, Lancet 1979, 1 (8123): 954-956
132. Ellis C., Lemmens G., Parkes J. D., Abbott R. J. i in., *Use of apomorphine in parkinsonian patients with neuropsychiatric complications to oral treatment*, Parkinsonism and Related Disorders 1997, 3 (2): 103-107
133. Fernandez-Pajarin G., Sesar A., Ares B., Castro A., *Evaluating the Efficacy of Nocturnal Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Sleep Disorders in Advanced Parkinson's Disease: The APO-NIGHT Study*, Journal of Parkinson's Disease 2016, 6: 787-792
134. Fietzek U. M., Kavaldjieva G., Messner M., Ceballos-Baumann A., *The continuous subcutaneous apomorphine infusion*, Nervenheilkunde 2015, 34 (3): 180-186
-

- 
135. Giovannoni G., O'Sullivan J. D., Turner K. i in., *Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies*, Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry 2000, 68 (4): 423-428
136. Gunzler S. A., Koudelka C., Carlson N. E. i in., *Effect of low concentrations of apomorphine on parkinsonism in a randomized, placebo-controlled, crossover study*, Archives of Neurology 2008, 65 (2): 193-198
137. Hardie R. J., Lees A. J., Stern G. M., *On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study*, Brain 1984, 107 (2): 487-506
138. Hellmann M. A., Sabach T., Melamed E., Djaldetti R., *Effect of subcutaneous apomorphine on tremor in idiopathic Parkinson's disease*, Biomedicine & Pharmacotherapy 2008, 62 (4): 250-252
139. Hunter P. C., Cramer J., Austin S. i in., *Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1997, 63 (5): 579-583
140. Jenkins I. H., Fernandez W., Playford E. D. i in., *Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine*, Annals of Neurology 1992, 32 (6): 749-757
141. Kanovsky P., Kubova D., Bares M. i in., *Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: Results of a two-year, prospective follow-up*, Movement Disorders 2001, 17 (1): 188-191
142. Katzenschlager R., Hughes A., Evans A. i in., *Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges*, Movement Disorders 2005, 20: 151-157
143. Merello M., Pirtosek Z., Bishop S., Lees A. J., *Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease: effect of domperidone and apomorphine*, Clinical Autonomic Research 1992, 2 (4): 215-219
144. Montastruc F., Moulis F., Araujo M. i in., *Ergot and non-ergot dopamine agonists and heart failure in patients with Parkinson's disease*, European Journal of Clinical Pharmacology 2016, 1 (73): 99-103
-

- 
145. Muhiddin K. A., Roche M. T., Pearce V. R., *Subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: does it have a role?*, Postgraduate Medical Journal 1994, 70: 344-346
146. Nomoto M., Kubo S.-I., Nagai M., Yamada T. i in., *A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Apomorphine for Parkinson Disease: A Repeat Dose and Pharmacokinetic Study*, Clinical Neuropharmacology 2015, 6 (38): 241-247
147. Nyholm D., Constantinescu R., Holmberg B. i in., *Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations*, Acta Neurologica Scandinavica 2009, 119 (5): 345-348
148. Poewe W., Kleedorfer B. Wagner M. i in., *Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusions for Fluctuating Parkinson's Disease. Long-Term Follow-Up in 18 Patients*, Advances in Neurology 1993, 60: 656-659
149. Pollak P., Mallaret M., Gaio J. M. i in., *Blood pressure effects of apomorphine and domperidone in parkinsonism*, Advances in Neurology 1987, 45: 263-266
150. Pollak P., Benabid A. L., Limousin P. i in., *External and implanted pumps for apomorphine infusion in parkinsonism*, Acta Neurochirurgica Suppl (Wien) 1993, 58: 48-52
151. Rambour M.; Moreau C.; Salleron J.; Devos D. i in., *Continuous subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease: Retrospective analysis of a series of 81 patients*, Revue Neurologique 2014, 170 (3): 205-215
152. Rodriguez M., Lera G., Vaamonde J. i in., *Motor response to apomorphine and levodopa in asymmetric Parkinson's disease*, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1994, 57: 562-566
153. Scarzella L., Delsedime M., Ferrero B. i in., *Apomorphine SC treatment in parkinsonian patients with long-term L-dopa syndrome during L-dopa drug holiday*, Journal of Neural Transmission. Supplementa 1995, 45: 163-170
154. Schrag A., Schelosky L., Scholz U., Poewe W., *Reduction of parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges*, Movement Disorders 1999, 14 (2): 252-255
-



- 
155. Sharma J. C., Macnamara L., Hasoon M., Vassallo M., *Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients*, International Journal of Clinical Practice 2004, 58 (11): 1028-1032
156. Slotty P. J., Wille C., Kinfe T. M., *Continuous perioperative apomorphine in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease*, British Journal of Neurosurgery 2014; 28 (3): 378-382
157. Stanzone P., Traversa R., Pierantozzi M. i in., *SEPs N30 amplitude in Parkinson's disease and in pharmacologically induced rigidity: relationship with the clinical status*, European Journal of Neurology 1997, 4 (1): 24-38
158. Steiger M. J., Quinn N. P., Marsden C. D., *The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease*, Journal of Neurology 1992, 239 (7): 389-393
159. Stibe C. M., Lees A. J., Kempster P. A., Stern G. M., *Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations*, Lancet 1988, 1 (8582): 403-406
160. Stocchi M., Farina C., Nordera G., Ruggieri S., *Implantable venous access system for apomorphine infusion in complicated Parkinson's disease*, Movement Disorders 1999, 14 (2): 358
161. Thomas A., Iacono D., Luciano A. L. i in., *Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease*, Neurological Sciences 2003, 24 (3): 219-220
162. Todorova A., Martinez-Martin P., Martin A. i in., *Daytime apomorphine infusion combined with transdermal Rotigotine patch therapy is tolerated at 2 years : A 24-h treatment option in Parkinson's disease*, Basal Ganglia 2013, 3 (2): 127-130
163. Todorova A., Samuel M., Brown R. G., Chaudhuri K. R., *Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease: Clinical Experience After 3 Years' Follow-up*, Clinical Neuropharmacology 2015, 38: 132-134
164. Vaamonde J., Flores J. M., Weisser R. i in., *The duration of the motor response to apomorphine boluses is conditioned by the length of a prior infusion in Parkinson's disease*, Movement Disorders 2009, 24 (5): 762-765
165. van Hilten J. J., Wagemans E. A., Ghafoerkhan S. F., van Laar T., *Movement characteristics in Parkinson's disease: determination of dopaminergic responsiveness and threshold*, Clinical Neuropharmacology 1997, 20 (5): 402-408
-

- 
166. Verhagen Metman L., Locatelli E. R., Bravi D. i in., *Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications*, *Neurology* 1997, 48 (2): 369-372
167. Wenning G. K., Bosch S., Luginger E., *Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease*, *Advances in Neurology* 1999, 80: 545-548
168. Winge K., Nielsen K. K., *Bladder dysfunction in advanced Parkinson's disease*, *Neurology and Urodynamics* 2012, 31 (8): 1279-1283
169. Yarnall A. J., Lashley T., Ling H., Lees A. J. i in., *Apomorphine: A potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease?*, *Movement Disorders* 2016, 5 (31): 668-675
-