

ANALIZA KLINICZNA



FOSLEWODOPA/FOSKARBIDOPA (PRODUODOPA®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 31.10.2023 (wersja 2.0)

W dniu 06 lutego 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.49.2023.12.MR dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbvie

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP	12
1.1. Cel analizy klinicznej	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	12
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	13
2.2.1. Kryteria włączenia	13
2.2.2. Kryteria wykluczenia	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	16
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	16
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	17
2.5.1. Badania pierwotne	17
2.5.2. Opracowania wtórne	18
2.6. Ekstrakcja danych	18
2.7. Analiza statystyczna	18
2.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	18
2.7.2. Porównanie pośrednie	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	22
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY WRAZ Z OCENĄ HOMOGENICZNOŚCI.....	26
4.1. Badania dla ocenianej interwencji	26
4.2. Badania dla komparatora – LCIG	29
4.3. Badania dla komparatora – APO	34
4.4. Badania dla komparatora – głęboka stymulacja mózgu	36
4.5. Ocena homogeniczności badań	38
4.5.1. Metodyka	39
4.5.2. Populacja	41
4.5.3. Punkty końcowe	43

4.5.4.	Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	43
4.5.5.	Podsumowanie	45
5.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	46
5.1.	Wyniki analizy klinicznej dla ocenianej interwencji	46
5.1.1.	Porównanie z BMT.....	46
5.1.2.	Wyniki badań jednoramiennych	52
5.2.	Wyniki analizy klinicznej - porównanie pośrednie FLD/FCD vs LCIG	58
5.2.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	58
5.2.2.	Jakość życia i snu	58
5.2.3.	Profil bezpieczeństwa	59
5.3.	Wyniki analizy klinicznej - porównanie pośrednie FLD/FCD vs APO	60
5.3.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	60
5.3.2.	Zmiana nasilenia choroby (MDS-UPDRS)	61
5.3.3.	Profil bezpieczeństwa	61
5.4.	Wyniki analizy klinicznej - porównanie FLD/FCD vs DBS.....	62
5.4.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	62
5.4.2.	Jakość życia.....	62
5.4.3.	Profil bezpieczeństwa	63
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	65
7.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	68
8.	WNIOSKI KOŃCOWE	69
9.	OGRANICZENIA	71
10.	DYSKUSJA	72
11.	BIBLIOGRAFIA	75
12.	SPIS TABEL.....	78
13.	SPIS RYSUNKÓW	81
ANEKS A.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	82
A.1.	Wyniki porównania LCIG vs BMT	82
A.1.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	82
A.1.2.	Jakość snu	83
A.1.3.	Jakość życia.....	83
A.1.4.	Profil bezpieczeństwa	84
A.2.	Wyniki porównania APO vs PLC+BMT.....	86
A.2.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	86
A.2.2.	Zmiana nasilenia choroby (MDS-UPDRS)	87
A.2.3.	Profil bezpieczeństwa	87

A.3.	Wyniki porównania DBS vs BMT	88
A.3.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	88
A.3.2.	Jakość życia.....	89
A.3.3.	Profil bezpieczeństwa	89
ANEKS B.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	92
B.1.	Strategia wyszukiwania badań	92
B.2.	Dodatkowe źródła danych	94
ANEKS C.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	96
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 115	
D.1.	Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji	115
D.2.	Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów.....	121
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	136
E.1.	Badania RCT	136
E.1.1.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji	136
E.1.2.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów	138
E.2.	Badania nRCT	158
ANEKS F.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	159
ANEKS G.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	161
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 162	
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	162
H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	163
H.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych	167
H.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	167
H.4.1.	Formularz AMSTAR II	167
H.4.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II	170
ANEKS I.	FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA	172
I.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	172
I.2.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	173
I.3.	Formularz do oceny danych ciągłych	173

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
APO	Apomorfina
ARD	Agoniści receptorów dopaminowych (<i>Dopamine receptor agonist</i>)
BMT	Najlepsza opieka medyczna (<i>Best medical therapy</i>)
CDS	Koncepcja ciągłej stymulacji dopaminergicznej (<i>Continuous dopaminergic stimulation</i>)
CGI-I	Skala ogólnego wrażenia klinicznego (<i>Clinical global impression – improvement scale</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMT	Katecholo-tleno-metylotransferaza (<i>Catechol-O-methyltransferase</i>)
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (<i>Deep brain stimulation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz samooceny jakości życia związany ze zdrowiem (<i>Self-assessed, health related, quality of life questionnaire</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLD/FCD	foslewodopa/foskarbidopa
GBI	Program badawczy o zasięgu globalnym (<i>Global Burden of Disease</i>)
GDS-15	Geriatryczna skala oceny depresji (<i>Geriatric Depression Scale</i>)
GPI	Wewnętrzna część gałki bladej (<i>Globus pallidus interna</i>)

H&Y	Skala opracowana przez M.M. Hoehn i M.D. Yahr do oceny nasilenia choroby Parkinsona
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
IS	Wynik istotny statystycznie
LCIG	Żel dojelitowy z lewodopą/karbidopą (<i>Levodopa, carbidopa intestinal gel</i>)
LD	Lewodopa
LD/CD	Lewodopa z karbidopą
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (<i>The method of least squares</i>)
MAO-B	Monoaminooksydaza B
MD	Średnia różnica
MDS-UPDRS	Skala powikłań ruchowych po rewizji Towarzystwa Zaburzeń Ruchu (<i>Movement Disorder Society -Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
PAS	Skala zaburzeń poznawczych (<i>Cognitive impairment scale</i>)
PD	Choroba Parkinsona (<i>Parkinson's Disease</i>)
PDQ	Kwestionariusz Choroby Parkinsona (<i>The Parkinson's Disease Questionnaire</i>)
PDSS	Test zespołu lęku napadowego (<i>Panic Disorder Severity Scale</i>)
PEG	Przezskórna endoskopowa gastrostomia (<i>Percutaneous endoscopic gastrostomy</i>)
PGIC	Skala badania ogólnego wrażenia zmiany w odczuciu pacjenta (<i>Patient's Global Impression of Change scale</i>)
QTc	Odstęp QT w zapisie elektrokardiograficznym (<i>QT interval</i>)

RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR/RD	Ryzyko względne/różnica ryzyka
RWD	Codzienna praktyka kliniczna (<i>Real World Data</i>)
SAE	Poważne skutki uboczne (<i>Serious adverse event</i>)
STN	Jądro niskowzgórzowe (<i>Subthalamic nucleus</i>)
TD	Różnica w leczeniu (<i>treatment difference</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>Treatment-emergent adverse effect</i>)
UPDRS	Ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Produodopa® (foslewodopa/foskarbidopa; FLD/FCD) roztwór do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów.

- **Metodyka**

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FLD/FCD względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- Głęboka stymulacja mózgu (DBS)
- Apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej
- Lewodopa/karbidopa (LD/CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG (LCIG)

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujących FLD/FCD względem komparatorów, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami. Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo FLD/FCD w codziennej praktyce klinicznej (real world data, RWD). W trakcie prowadzonego przeszukania zdecydowano o włączeniu dodatkowo badań nRCT dla przedmiotowej interwencji w celu poszerzenia bazy dowodowej. Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków.

- **Charakterystyka badań klinicznych**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 12 398 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 10 badań opisanych w 27 publikacjach, w tym:

- 3 badania dla ocenianej interwencji opisane w 12 publikacjach, w tym:
 - 1 badanie RCT (M15-736), oraz
 - 2 badania nRCT (M15-741 i M15-739);
- 7 badań dla komparatorów opisanych w 15 publikacjach, w tym:
 - 3 badania dla LCIG (Olanow 2014, DYSCOVER, INSIGHTS)
 - 3 badania dla DBS (Weaver 2009, Deuschl 2006, PD SURG)

- 1 badanie dla APO (TOLEDO).

Wszystkie odnalezione badania randomizowane porównywały się bezpośrednio z najlepszą opieką medyczną (BMT), która stanowiła wspólną grupę referencyjną do porównania pośredniego. Wyniki przeprowadzonej analizy homogeniczności wskazują na pewne różnice pomiędzy badaniami w szczególności w zakresie populacji (nasilenia choroby) oraz wyników uzyskanych w grupie referencyjnej. Pomimo tych różnic, zdecydowano się na dokonanie porównania pośredniego FLD/FCD z LCIG oraz APO. W związku z istotnymi różnicami w okresie obserwacji pomiędzy badaniami dla FLD/FCD i DBS od porównania tych interwencji odstąpiono a wyniki przedstawiono wyłącznie w postaci zestawienia naiwnego.

- **Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji

Wyniki odnalezionych badań, zarówno z randomizacją (względem BMT) jak i jednoramiennych (konstrukcja przed/po), wskazują na wysoką skuteczność ocenianej terapii w zakresie poprawy komplikacji późnego okresu choroby (wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz bez problematycznych dyskinez, redukcji czasu spędzonego w stanie *off*), poprawy jakości życia pacjentów mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39, poprawy jakości snu oraz poprawy w zakresie powikłań ruchowych mierzonej za pomocą skali MDS-UPDRS-IV.

Analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji wskazuje natomiast na wyższe, względem BMT, ryzyko wystąpienia AE ogółem, prowadzących do przerwania terapii, związanych z leczeniem, czy zdarzeń w miejscu infuzji (w tym rumień, ból, zapalenie tkanki łącznej oraz obrzęk w miejscu infuzji) oraz halucynacji lub psychoz. Większość tych AE wystąpiła w fazie dostosowania dawki leku (trwającej 4 tygodnie). Przerwanie terapii z powodu AE związane było przede wszystkim z zdarzeniami w miejscu infuzji.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa FLD/FCD względem LCIG – porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego, przez wspólną grupę referencyjną BMT, wskazują, że terapia FLD/FCD w porównaniu z LCIG cechuje się:

- Porównywalną skutecznością w zakresie poprawy komplikacji późnego okresu choroby, w tym:
 - Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez [h/dobę] (TD = -0,91 [-2,80; 0,98]);
 - Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez [h/dobę] (TD = -0,70 [-3,06; 1,66]);
 - Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* [h/dobę] (TD = 0,39 [-1,28; 2,06]);
- Istotnie lepszą poprawą jakości snu mierzonej za pomocą skali PDSS-2 (TD = -7,56 [-12,77; -2,35]);
- Porównywalną skutecznością w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, w tym:
 - Zmianą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D (TD = -0,02 [-0,11; 0,07]);
 - Zmianą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza PDQ-39 (TD = 2,9 [-4,01; 9,81]);
- Porównywalnym profilem bezpieczeństwa

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa FLD/FCD względem APO – porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego, przez wspólną grupę referencyjną BMT, wskazują, że terapia FLD/FCD w porównaniu z APO cechuje się:

- Porównywalną skutecznością w zakresie poprawy komplikacji późnego okresu choroby, w tym:
 - Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez [h/dobę] (TD = -0,22 [-2,04; 1,60]);

- Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez [h/dobę] (TD = -0,19 [-1,68; 1,30]);
- Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* [h/dobę] (TD = 0,10 [-1,68; 1,88]);
- Porównywalną skutecznością w zakresie zmiany objawów ruchowych mierzoną za pomocą skali MDS-UPDRS III (TD = 2,48 [-3,53; 9,21])
- Porównywalnym profilem bezpieczeństwa

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa FLD/FCD względem DBS – zestawienie wyników

Zestawienie naiwne wyników FLD/FCD z DBS wskazuje na:

- Podobną skuteczność obu interwencji w zakresie komplikacji późnego okresu choroby, w tym:
 - Zmiany czas spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez
 - Zmiany czasu spędzonego w stanie *off*
- Prawdopodobnie lepszą skuteczność w zakresie zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39. Zestawienie danych z badań randomizowanych wskazuje, iż wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD jakość życia poprawia się istotnie w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS nie obserwuje się istotnej różnicy
- Podobny profil bezpieczeństwa obu terapii:
 - Zarówno wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD/FCD jak i w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz AE związanych z leczeniem w porównaniu do BMT;
 - Wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia TEAE ogółem w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia SAE oraz upadków i zapań.
- **Wnioski końcowe**

FLD/FCD jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD, u których optymalna terapia doustna nie przynosi zadowalających efektów. Wyniki analizy klinicznej wskazują na podobną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatorów. Wyniki analizy bezpieczeństwa nie wykazały istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Profil bezpieczeństwa FLD/FCD w postaci ciągłej infuzji podskórnej nie odbiega od dobrze opisanego profilu LCIG (ta sama klasa leku) oraz APO (ten sam sposób podania).

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego ProDuodopa® (foslewodopa/foskarbidopa; FLD/FCD) roztwór do infuzji, w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniających kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) (Tabela 1).

Tabela 1.
Definiowanie problemu decyzyjnego

Obszar	Definicja
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ProDuodopa (foslewodopa/foskarbidopa) w ciągłym wlewie podskórnym – produkt ProDuodopa (FLD/FCD) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Głęboka stymulacja mózgu (DBS) Apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej Lewodopa/karbidopa w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG (LCIG)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie <i>off</i>, czas spędzony w stanie <i>on</i>), Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych (MDS-UPDRS I), ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II), objawy ruchowe (MDS-UPDRS III), powikłania ruchowe (MDS-UPDRS IV) - dla zachowania spójności danych pomiędzy badaniami, w przypadku gdy nie określono wersji skali UPDRS, punkt końcowy nie był prezentowany, Jakość snu (PDSS-2), Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L), Profil bezpieczeństwa.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

2.2.1. Kryteria włączenia

POPULACJA

Dorośli pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W pierwszej kolejności, poszukiwano badań zgodnych z populacją docelową, a w przypadku braku takich badań – dla populacji możliwie zbliżonej do docelowej.

INTERWENCJA

Foslewodopa/foskarbidopa w ciągłym wlewie podskórnym (FLD/FCD) – zgodnie z ChPL

KOMPARATORY

- Głęboka stymulacja mózgu (DBS) – symulacja z wykorzystaniem jednej lub dwóch elektrod, miejsce symulacji STN lub GPi
- Apomorfina (APO) w postaci infuzji podskórnej – zgodnie z ChPL

- Lewodopa/karbidopa (LD/CD) w postaci żelu dojelitowego podawanego za pomocą PEG (LCIG) – zgodnie z ChPL

PUNKTY KOŃCOWE

- Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie *off*, czas spędzony w stanie *on*)
- Pozaruchowe aspekty umiejętności w zakresie czynności codziennych (MDS-UPDRS I), ruchowe aspekty codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II), objawy ruchowe (MDS-UPDRS III), powikłania ruchowe (MDS-UPDRS IV) - dla zachowania spójności danych pomiędzy badaniami, w przypadku, gdy nie określono wersji skali UPDRS, punkt końcowy nie był prezentowany
- Jakość snu (PDSS-2)
- Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L)
- Profil bezpieczeństwa:
 - AE ogółem, SAE, AE prowadzące do przerwania terapii, AE związane z leczeniem, zgon
 - AE specjalnego zainteresowania, w tym: zdarzenia w miejscu infuzji, halucynacje lub psychozy, upadki i związane z nimi urazy, senność, polineuropatia, utrata masy ciała
 - AE szczegółowe: niepokój, omamy, zawroty głowy, upadki, dyskinezy, depresja, bezsenność, nasilenie PD, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, zaparcia, zaburzenia chodu, zaburzenia mowy
 - AE związane z podaniem, w tym ropień w miejscu infuzji, zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji, rumień w miejscu infuzji, reakcja w miejscu infuzji, guzek w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, zakażenie rany pooperacyjnej, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu, krwawienia związane z operacją, AE związane z elektrodami

Lista działań niepożądanych szczegółowych oraz związanych z podaniem została stworzona na podstawie zdarzeń występujących „bardzo często” zgodnie z ChPL ocenianej interwencji i komparatorów.

METODYKA BADAŃ KLINICZNYCH

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące foslewodopę/foskarbidopę względem komparatorów, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami.

Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo foslewodopy/foskarbidopy w codziennej praktyce klinicznej (*real world data*, RWD). W trakcie prowadzonego przeszukania zdecydowano

o włączeniu dodatkowo badań nRCT dla przedmiotowej interwencji w celu poszerzenia bazy dowodowej.

POZOSTAŁE KRYTERIA WŁĄCZENIA

W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe opublikowane wyłącznie w formie pełnego tekstu (chyba że stanowiły uzupełnienie publikacji głównej). W trakcie prac, w celu poszerzenia bazy dowodowej, zdecydowano się także włączyć badania w postaci innej niż publikacje pełnotekstowe (dotyczy wyłącznie badań nRCT dla przedmiotowej interwencji)

2.2.2. Kryteria wykluczenia

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano dodatkowo:

- badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski,
- przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania dla DBS, w których u wszystkich pacjentów przeprowadzano zabieg, natomiast randomizacja dotyczyła momentu inicjalizacji stymulacji (np. po zabiegu vs po 3 mies.),
- badania dla DBS, w których randomizacja dotyczyła miejsca stymulacji,
- badania dla DBS, w których miejsce stymulacji było inne niż STN lub GPi (np. cZI).

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania głównych baz informacji medycznej (B.1).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Library*),
- rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw naukowych (*American Academy of Neurology*, *European Academy of Neurology*, *European Parkinson's Disease Association*, *Movement Disorder Society*, *Parkinson's UK*)
- strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA, strona internetowa producenta preparatu AbbVie).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w lutym 2023 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks B). Przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 31.10.2023.

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (KC, AW). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (MM).

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [2].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie H.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (KC, AW), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [3]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie H.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, odsetek mężczyzn, czas spędzony w stanie *off*, czas spędzony w stanie *on* bez dyskinez, czas spędzony w stanie *on* z uciążliwymi dyskinezami, MDS-UPDRS I, II, III, stosowane leki, dzienna dawka LD),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie I.1.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [4]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.3.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (KSM) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (I.2 i I.3). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (KC).

2.7. Analiza statystyczna

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

W przypadku punktów końcowych ciągłych, wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku braku średnich zmian względem wartości wyjściowych przedstawiano uzyskaną w badaniu wartość końcową danego parametru wraz z miarami rozrzutu. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD), różnicy w leczeniu (TD) lub średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń. W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki porównania w oparciu o średnie

zmiany względem wartości wyjściowych. W przypadku braku możliwości porównania zmian względem *baseline*, porównanie dokonywano w oparciu o uzyskane w grupie interwencji i grupie komparatora średnie wartości końcowe (pod warunkiem braku istotnych różnic w odniesieniu do wyników uzyskanych w *baseline*). Wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą random effect model. W innych przypadkach stosowano metodę fixed effect model.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.7.2. Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego foslewodopy/foskarbidopy względem komparatorów została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności

poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej, tj. BMT.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem zostało przeprowadzone metodą Büchera [5]. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając RR lub MD lub TD wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków.

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (W_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ $SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie: $SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})}$,

$p = AK, BK$, $u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych

wzorów: $\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$, $\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$.

Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki TD/MD/RR podane przez autorów z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach lub w przypadku ich braku uwzględniano wyniki będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z dokładnością do 4 miejsc po przecinku.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w lutym 2023 r., odnaleziono łącznie 12 398 pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 214 z nich. W wyniku pierwotnego przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano 26 pozycji bibliograficznych. W dniu 31.10.2023 r. dokonano przeszukania aktualizacyjnego, w wyniku którego odnaleziono dodatkowo 1 publikację do głównego badania oraz publikację główną do badania M-15-741 dla ocenianej interwencji.

W wyniku przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano:

- 3 badania dla ocenianej interwencji opisane w 14 publikacjach, w tym:
 - 1 badanie RCT (M15-736), oraz
 - 2 badania nRCT (M15-741 i M15-739);
- 7 badań dla komparatorów opisanych w 15 publikacjach, w tym:
 - 3 badania dla LCIG (Olanow 2014, DYSCOVER, INSIGHTS)
 - 3 badania dla DBS (Weaver 2009, Deuschl 2006, PD SURG)
 - 1 badanie dla APO (TOLEDO)

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2)

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA

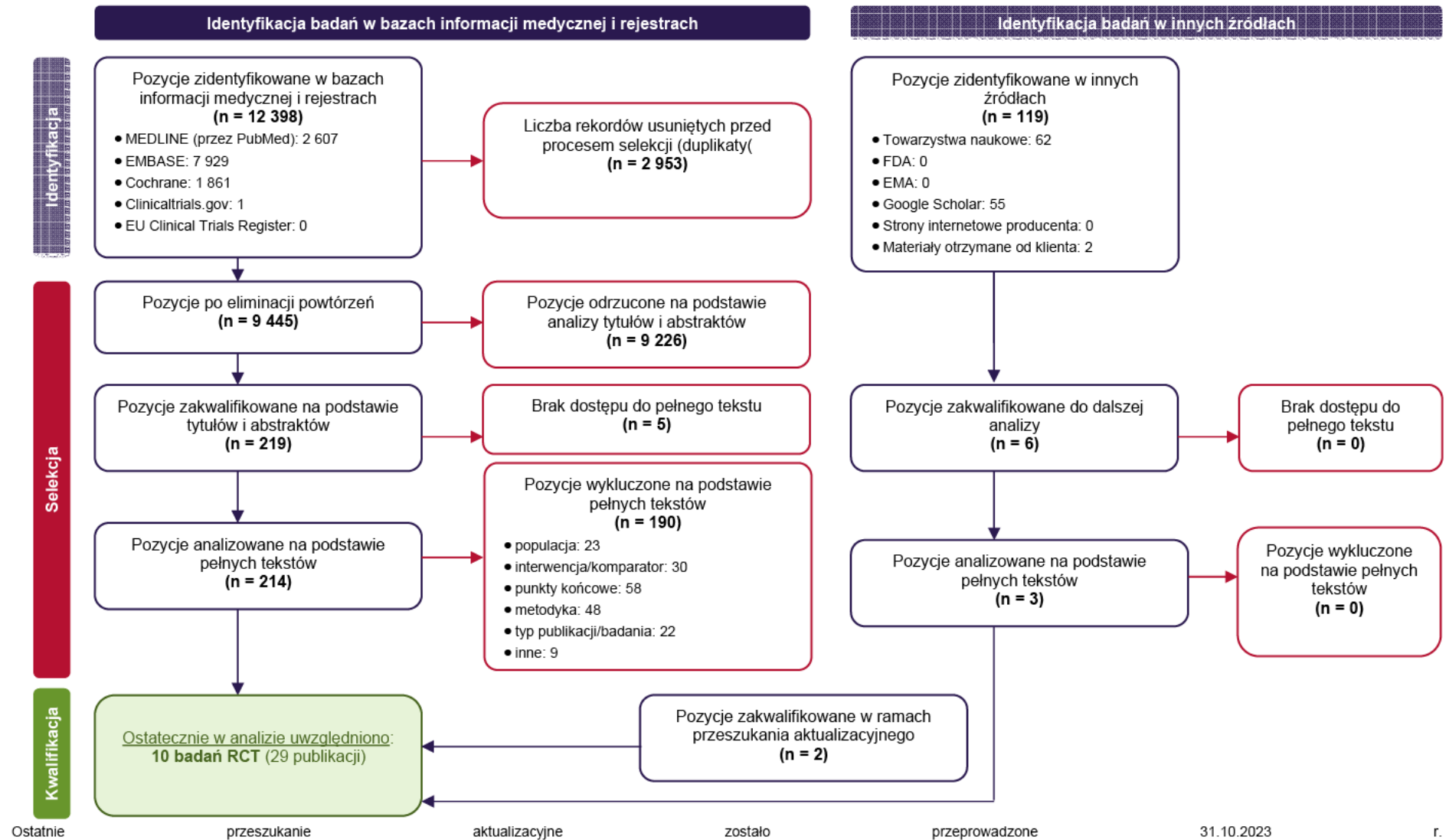


Tabela 2.
Lista badań włączonych do analizy

Lp.	Akronim	Typ badania	Interwencja	Komparator	Publikacja	Ref.
FLD/FCD						
1.	M15-736	RCT	FLD/FCD	BMT (doustne LD/CD)	Publikacja główna Soileau 2022 Publikacje dodatkowe Kern 2023 CSR NCT04380142	[6–9]
2.	M15-741	nRCT	FLD/FCD	nd	Publikacja główna Aldred 2023 Aldred 2022 Dostępne publikacje (brak publikacji pełnotekstowej) Chaudhuri 2022 Isaacson 2022 CSR NCT03781167	[10–15]
3.	M15-739	nRCT	FLD/FCD	nd	Dostępne publikacje (brak publikacji pełnotekstowej) Shprecher 2019 Robieson 2020 Stodtmann 2020 NCT03374917	[16–19]
LCIG						
2.	Olanow 2014	RCT	LCIG	BMT (LD o natychmiastowym uwalnianiu)	Publikacja główna Olanow 2014 Publikacje dodatkowe NCT00357994 NCT00660387	[20–22]
3.	DYSCOVER	RCT	LCIG	BMT (optymalna terapia doustna)	Publikacja główna Freire-Alvarez 2021 Publikacje dodatkowe NCT02799381	[23, 24]
4.	INSIGHTS	RCT	LCIG	BMT	Publikacja główna Chung 2022 NCT02549092	[25, 26]
DBS						
5.	Weaver 2009	RCT	DBS	BMT	Publikacja główna Weaver 2009 Publikacje dodatkowe Rothlind 2015 NCT00056563	[27–29]
6.	PD SURG 2010	RCT	DBS+BMT	BMT	Publikacja główna Williams 2010	[30]
8.	Deuschl 2006	RCT	DBS	BMT	Publikacja główna Deuschl 2006 Publikacje dodatkowe NCT00196911	[31, 32]

Lp.	Akronim	Typ badania	Interwencja	Komparator	Publikacja	Ref.
APO						
8.	TOLEDO	RCT	APO	PLC+BMT	Publikacja główna Katzenschlager 2018 Publikacje dodatkowe NCT02006121	[33, 34]

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności

4.1. Badania dla ocenianej interwencji

W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii FLD/FCD u pacjentów z zaawansowaną PD. Skróconą charakterystykę odnalezionych oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 3, Tabela 4). Szczegółowa charakterystyka badań i ocena wiarygodności znajduje się w Aneksie (Rozdz.D.1, E.1.1, E.2).

Badanie M15-736 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FLD/FCD w porównaniu do BMT u pacjentów z zaawansowaną PD. W badaniu wykorzystano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodka. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IRT, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów oraz badaczy. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

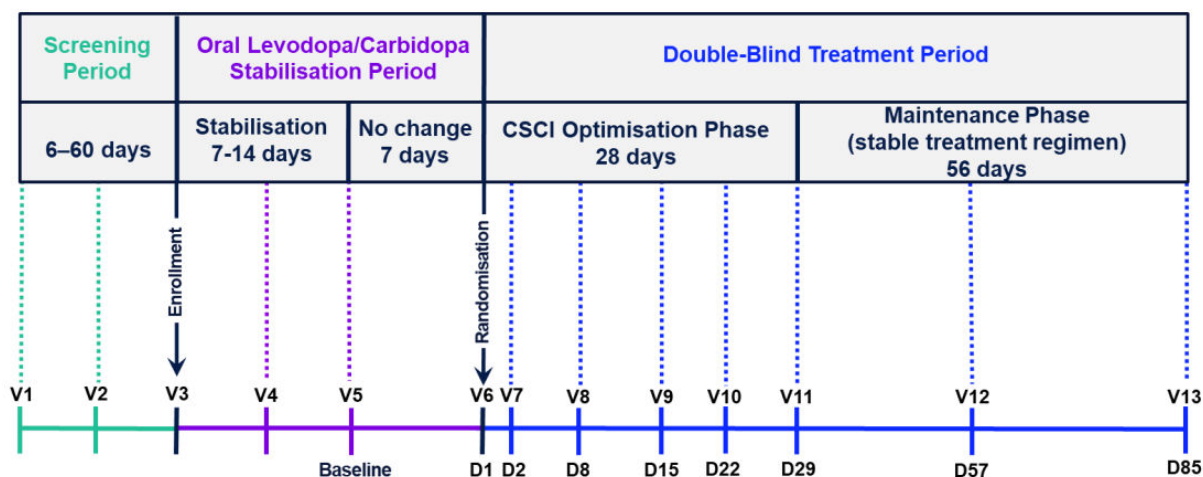
Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez w 12 tyg. względem wartości wyjściowych. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana czasu spędzonego w stanie *off* w 12 tyg. względem wartości wyjściowych. Ponadto, w badaniu oceniano średnia zmianę w zakresie motorycznych aspektów doświadczeń życia codziennego na podstawie MDS-UPDRS II, średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez, jakość snu (PDSS-2), jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L) oraz profil bezpieczeństwa. Drugorzędowe punkty końcowe testowano hierarchicznie. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) FLD/FCD nad BMT. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 30 lat z idiopatyczną chorobą Parkinsona reagującą na lewodopę, którzy przyjmują przynajmniej 400 mg/dzień lewodopy lub jej ekwiwalentu oraz u których pomimo stosowania optymalnej terapii doustnej występują powikłania ruchowe zdefiniowane jako średni czas stanu *off* utrzymujący się co najmniej przez 2,5h przez 3 kolejne dni. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejszą terapię PD za pomocą DBS, LCIG lub inną terapię w formie ciągłej codziennej infuzji oraz wcześniejszą eskpozycję na FLD/FCD.

Pacjenci losowo przydzieleni do interwencji przyjmowali 24-godzinny wlew podskórny FLD/FCD w optymalnej dawce oraz doustne kapsułki PLC, z kolei chorzy przydzieleni do grupy BMT

otrzymywali 24-godzinny wlew podskórny roztworu PLC oraz kapsułki doustne LD/CD o natychmiastowym uwalnianiu w optymalnej dawce. W fazie leczenia przez pierwsze 28 dni dozwolone było dostosowanie dawkowania indywidualnie dla każdego pacjenta. W ciągu kolejnych 8 tygodni pacjenci przyjmowali stałe dawki leków. W obu grupach dozwolone było stosowanie doustnej terapii LD/CD o natychmiastowym uwalnianiu w ramach terapii ratunkowej w przypadku pogorszenia objawów motorycznych. Okres interwencji w badaniu wynosił 12 tyg (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat badania M15-736



Badanie M15-741 to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie eksperymentalne oceniające bezpieczeństwo i tolerancję całodobowej ekspozycji na ciągły wlew podskórny FLD/FCD u pacjentów z chorobą Parkinsona.

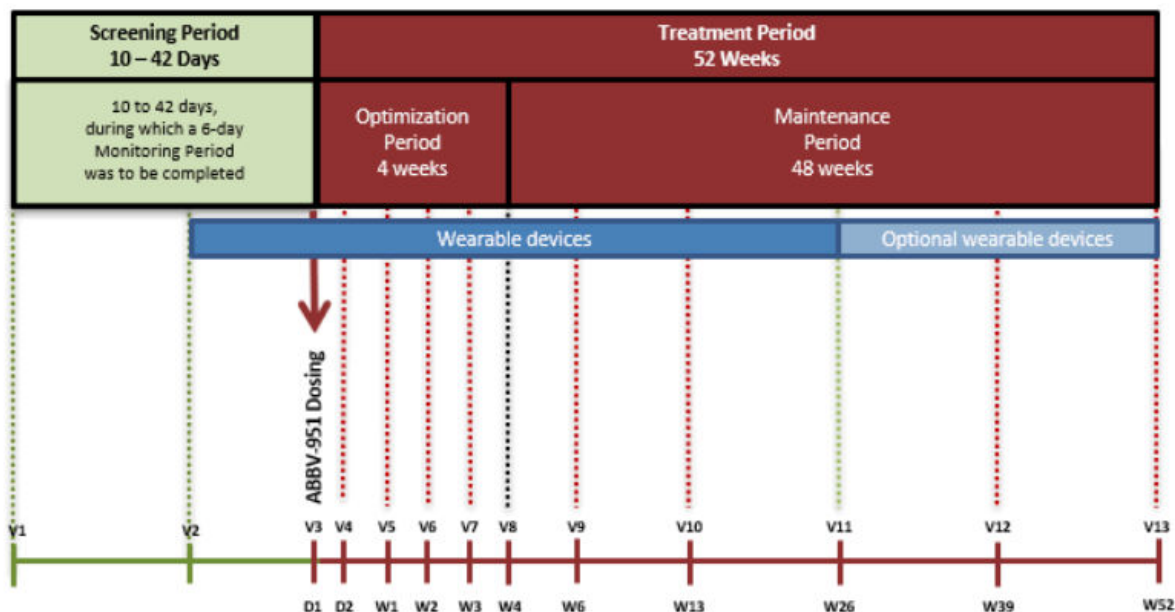
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były punkty dotyczące bezpieczeństwa terapii, w tym AE ogółem, AE o szczególnym znaczeniu, odsetek pacjentów z oceną liczbową ≥ 5 i oceną literową $\geq D$ w skali ISES oraz wyniki badań laboratoryjnych. Ocena skuteczności w omawianym badaniu stanowiła drugorzędowe punkty końcowe. Oceniano średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *off* i *on*, jakość snu (PDSS-2), jakość życia (PDQ, EQ-5D-5L) oraz zmianę symptomów PD.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 30 lat, z idiopatyczną PD reagującą na lewodopę, u których pomimo stosowania optymalnej terapii doustnej występują powikłania ruchowe zdefiniowane jako średni czas stanu *off* wynoszący przynajmniej 2,5 godziny dziennie oraz z występującymi rozpoznawalnymi / możliwymi do zidentyfikowania stanami *on* i *off*. Pacjenci byli wykluczani z badania, gdy występowało u nich upośledzenie poznawcze lub gdy uczestnik był uważany przez badacza za nieodpowiedniego kandydata do otrzymania FLD/FCD z jakiegokolwiek powodu.

Wszyscy pacjenci w badaniu przyjmowali 24-godzinny wlew podskórny FLD/FCD w optymalnej dawce przez okres 52 tygodni. W fazie leczenia przez pierwsze 4 tygodnie dozwolone było dostosowanie

dawkowania indywidualnie dla każdego pacjenta. W ciągu kolejnych 48 tygodni badania pacjenci przyjmowali stałe dawki leku (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat badania M15-741



Badanie M15-739 to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie eksperymentalne oceniające bezpieczeństwo, tolerancję oraz farmakokinetykę 4 tygodniowej ciągłej infuzji FLD/FCD u dorosłych osób z chorobą Parkinsona.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były odsetek uczestników z reakcjami w miejscu infuzji, odsetek uczestników z AE, odsetek pacjentów z nieprawidłowymi parametrami życiowymi, ocena w skali C-SSRS a także odsetek uczestników z istotnymi klinicznie odchyleniami wartości laboratoryjnych oraz nieprawidłowościami w EKG. W ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono stężenie lewodopy w osoczu.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 30 lat, z idiopatyczną PD reagującą na lewodopę. Pacjenci którzy mimo stosowania optymalnej terapii doustnej doświadczyli stanu *off* wynoszącego przynajmniej 2,5 godziny dziennie oraz z występującymi rozpoznawalnymi / możliwymi do zidentyfikowania stanami *on* i *off*. Pacjenci byli wykluczani z badania, gdy występowały u nich klinicznie istotne odchylenia w zapisie EKG, zidentyfikowano historię istotnych schorzeń, w tym schorzeń skórnych, które mogłyby zakłócić wlew leku lub ocenę badania, występowała umiarkowana lub ciężka choroba nerek lub gdy uczestnik był uważany przez badacza za nieodpowiedniego kandydata do otrzymania FLD/FCD z jakiegokolwiek powodu.

Wszyscy pacjenci w badaniu przyjmowali 24-godzinny wlew podskórny FLD/FCD w optymalnej dawce przez 4 tygodnie.

Tabela 3.
Skrócona charakterystyka badań dla FLD/FCD

Badanie	Metodyka	Populacja	OI [tyg.]	Lb populacji	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMiT
Badania RCT							
Badanie M15-736	RCT	Pacjenci z PD	12	141	66,3-66,6	68-73	II A
Badania nRCT							
Badanie M15-741	nRCT	Pacjenci z PD	52	244	63,6-64,3	50-71,4	IID
Badanie M15-739	nRCT	Pacjenci z PD	bd	21	61,6	62%	IID

Tabela 4.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla FLD/FCD

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
Badanie M15-736	N	N	N	N	N	N

W – wysokie, N – niskie, PZ – pewnie zastrzeżenia, brak możliwości oceny
 Domena 1 – Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2 – Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3 – Kompletność danych;
 Domena 4 – Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5 – Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku

4.2. Badania dla komparatora – LCIG

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LCIG względem BMT u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Skróconą charakterystykę odnalezionych oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 5, Tabela 6). Szczegółowa charakterystyka badań i ocena wiarygodności znajduje się w Aneksie (Rozdz.D.2, E.1.2).

Badanie **Olanow 2014** zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (typ IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IVRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy jak również osób oceniających wyniki (do momentu zablokowania bazy danych). Dla zapewnienia prawidłowego zaślepienia, każda zmiana dawkowania leczenia aktywnego musiała być odwzorowana przez odpowiednią zmianę dawkowania alternatywnej terapii w danej grupie w taki sposób, że zmiany w dawkowaniu placebo i aktywnego leczenia były przeprowadzane jednocześnie. Ryzyko błędów systematycznych z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *off* w 12. tyg., względem wartości wyjściowych. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym

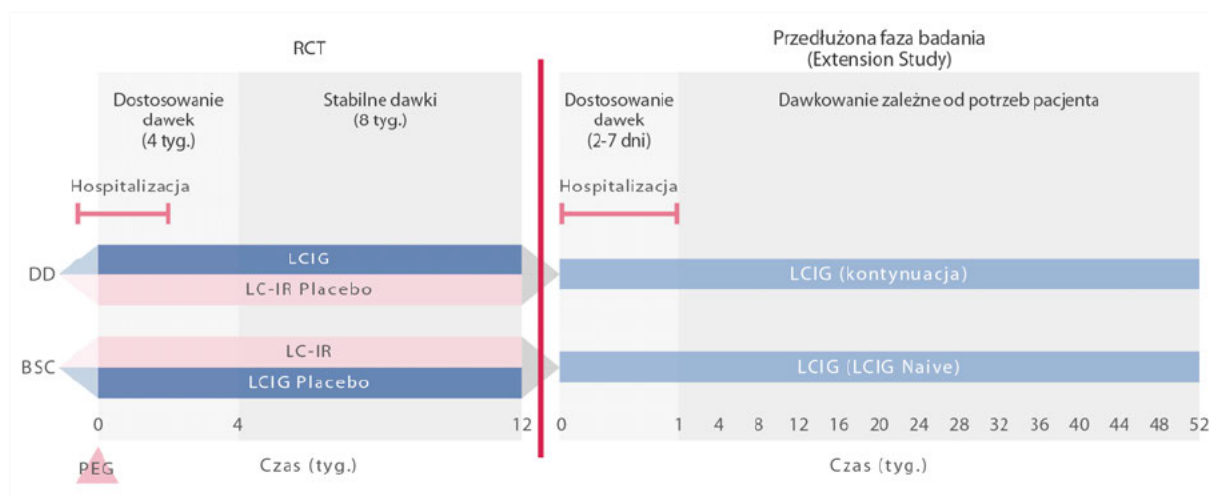
była średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez. Ponadto, w badaniu oceniano średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez, średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *on* z nieuciążliwymi dyskinezami, zmianę wyniku UPDRS (ogółem, I, II, III, IV), ogólne wrażenie poprawy (CGI-I), jakość życia (PDQ-39, EQ-5D), obciążenie opiekuna wg skali Zarita, dawkę lewodopy oraz bezpieczeństwo. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) LCIG nad BMT. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 30 lat, z zaawansowaną postacią PD, powikłaną stanami *off* (łączny czas trwania stanów *off* co najmniej 3 godz. w ciągu dnia), które nie mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii. Dodatkowo pacjenci musieli przyjmować stabilne dawki lewodopy przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia obejmowały: przeciwwskazania do założenia PEG, atypowy lub wtórny parkinsonizm, wcześniejsze leczenie neurochirurgicznie oraz klinicznie istotne medyczne, psychiczne lub laboratoryjne nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogły wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku.

U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania założono PEG. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymywali LD z CD (20 mg/ml i 5 mg/ml) we wlewie dojelitowym (LCIG) oraz placebo podawane doustnie, z kolei chorzy przydzieleni do grupy BMT otrzymywali LD z CD (100 mg / 25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu podawaną doustnie oraz placebo w postaci wlewów dojelitowych. W ciągu 4 pierwszych tygodni (*titration period*) dozwolone było dostosowanie dawkowania indywidualnie dla każdego pacjenta. W ciągu kolejnych 8 tygodni (*maintenance period*) pacjenci otrzymywali stałe dawki leków. W obu grupach dozwolone było stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (z wyjątkiem apomorfiny) pod warunkiem, iż pacjent przyjmował stałe dawki 4 tyg. przed włączeniem do badania i dawkowanie nie uległo zmianie w trakcie badania. W obu grupach dozwolone było również stosowanie lewodopy z karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu podawanej doustnie, jako terapii ratunkowej w przypadkach trwałych epizodów *off*. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tyg. (Rysunek 4).

Pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie Olanow 2014, a podczas leczenia wykazali dobrą odpowiedź (potwierdzoną poprawą wyników w skalach UPDRS, PDQ 39 lub CGI-I) na leczenie za pomocą LCIG lub BMT, mogli zostać zakwalifikowani do przedłużonej fazy badania, w której kontynuowano terapię z wykorzystaniem LCIG (grupa leczona w ramach badania RCT) lub ją rozpoczynano (grupa leczona BMT w ramach badania). W związku z kryteriami włączenia/wykluczenia do niniejszej analizy, faza przedłużona badania nie została w niej uwzględniona.

Rysunek 4.
Schemat badania Olanow 2014



Badanie DYSCOVER to randomizowane, badanie otwarte prowadzone w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem BMT. Randomizacja była stratyfikowana względem lokalizacji ośrodka (państwo). Badanie zostało przeprowadzone metodą otwartej próby (bez zaślepienia) i nie podano w nim informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia.

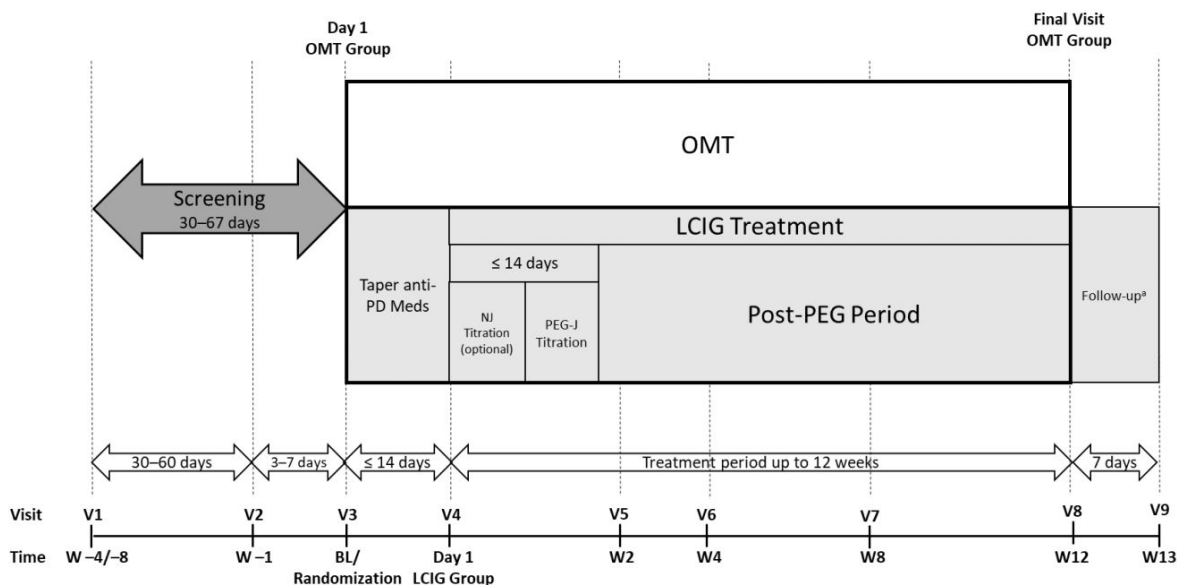
Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana względem wartości wyjściowych dyskinezy, mierzona za pomocą skali UDysRS w 12 tygodniu badania. Dodatkowo, w badaniu oceniano średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinezy, ogólne wrażenie poprawy (CGI-C), jakość życia pacjentów, UPDRS (II i III), znormalizowany czas spędzony w stanie *on* bez dyskinezy lub uciążliwych dyskinezy, ocena ruchu mimowolnego za pomocą zmodyfikowanej skali mAIMS, ocena bólu a także profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) LCIG nad BMT. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku ≥ 30 lat, z rozpoznaniem zaawansowanej PD reagującej na lewodopę, z uporczywymi fluktuacjami ruchowymi, z dyskinezą niekontrolowaną za pomocą BMT (zdefiniowaną jako całkowita liczba punktów w skali UDysRS ≥ 30). Kryteria wykluczenia zawierały występowanie głównie dyskinezy dwufazowej, wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD (np. DBS) oraz wynik w skali MMSE < 24 punkty.

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymywali LD z CD (20 mg/ml i 5 mg/ml) we wlewie dojelitowym (LCIG), z kolei chorzy przydzieleni do grupy BMT kontynuowali dotychczasowe leczenie. Dawka leku w grupie badanej była indywidualnie zoptymalizowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię amantadyną, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie LCIG dopuszczalne było stosowanie (open label) terapii

ratunkowej w postaci doustnej LD i CD o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów *off*. Okres obserwacji w badaniu wynosił 13 tyg. (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Schemat badania DYSCOVER



Badanie INSIGHTS to randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3b, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LCIG w porównaniu do BMT u pacjentów z zaawansowaną PD. Randomizacja była stratyfikowana względem lokalizacji ośrodka (państwao). Badanie zostało przeprowadzone metodą otwartej próby (bez zaślepienia) i nie podano w nim informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana wyniku NMSS oraz średnia zmiana wyniku zmodyfikowanego PDSS-2. Pozostałe punkty końcowe obejmowały jakość życia pacjentów mierzoną za pomocą kwestionariusza PDQ-8, ogólne wrażenie poprawy (CGI-C), UPDRS (I, II, III oraz IV), zmianę wyniku PAS i GDS-15, ocena bólu przy użyciu skali KPPS, PGIC oraz profil bezpieczeństwa.

Najważniejszymi kryteriami włączenia pacjentów do badania była potwierdzona zaawansowana PD reagująca na lewodopę u dorosłych pacjentów powyżej 30 roku życia. Ponadto pacjenci musieli posiadać utrzymujące się fluktuacje ruchowe pomimo indywidualnie zoptymalizowanego leczenia a minimalny całkowity wynik PDSS-2 wynoszący 18 na początku badania. Kryteria wykluczenia z badania zawierały niejasną diagnozę PD i podejrzenie parkinsonizmu, wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD (np. DBS), obecne lub w występujące w przeszłości znaczące napady snu, zachowania impulsywne, psychozy lub urojenia w ciągu trzech miesięcy przed badaniem przesiewowym, deficyt neurologiczny, który mógłby zakłócić ocenę badania oraz niedobory witamin.

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymywali LD z CD we wlewie dojelitowym (LCIG), z kolei chorzy przydzieleni do grupy BMT kontynuowali dotychczasową terapię. Pacjenci w grupie badanej musieli przerwać dotychczasową terapię przeciw PD (za wyjątkiem preparatów na bazie lewodopy). Dawkę LCIG dostosowywano do optymalnej odpowiedzi klinicznej dla każdego pacjenta do 28 dnia. Następnie dawka LCIG powinna pozostać stabilna przez cały czas trwania badania. Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię preparatami lewodopy, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie LCIG dopuszczalne było stosowanie wszystkich leków przeciw PD (z wyjątkiem ciągłego podskórnego podania lewodopy i apomorfiny) po 28 dniu od rozpoczęcia terapii LCIG, jeśli było to konieczne do leczenia objawów PD. Okres obserwacji w badaniu wynosił 38 tyg. (Rysunek 6).

Rysunek 6.
Schemat badania INSIGHT

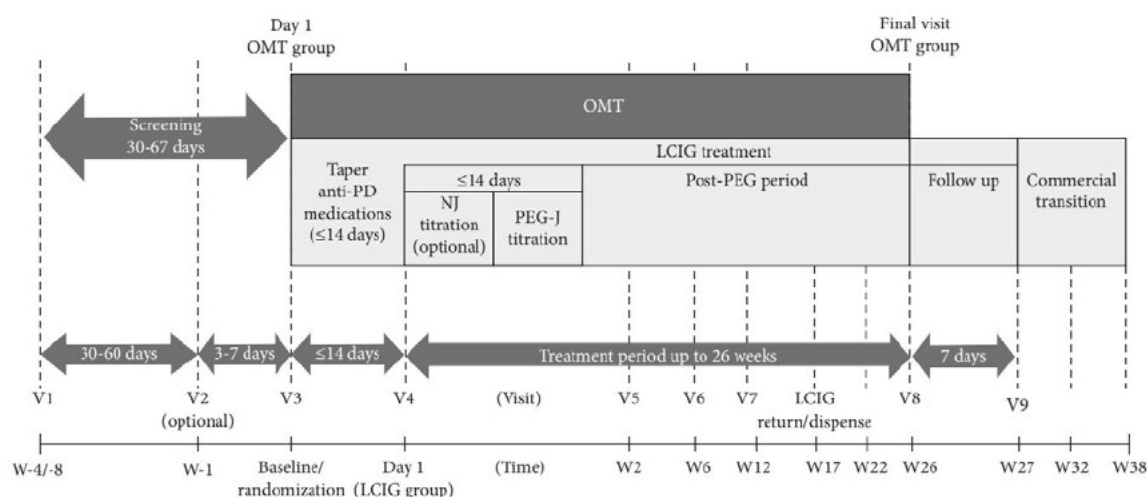


Tabela 5.
Skrócona charakterystyka badań dla LCIG

Badanie	Metodyka	Populacja	Okres obserwacji	Lb populacji	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMiT
Olanow 2014	RCT	Pacjenci z PD	12 tyg + 52 tyg	71	63,7-65,1	65	IIA
DYSCOVER	RCT	Pacjenci z PD	12 tyg.	61	68,7-69,3	43-52	IIA
INSIGHTS	RCT	Pacjenci z PD	28 tyg. + 1 tydz.	87	66,9-68,6	54,5-67,4	IIA

Tabela 6.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla LCIG

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
Olanow 2014	N	N	N	N	N	N

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
DYSCOVER	PZ	PZ	N	N	N	PZ
INSIGHTS	PZ	PZ	PZ	N	N	PZ

W – wysokie, N – niskie, PZ – pewnie zastrzeżenia, brak możliwości oceny
 Domena 1 – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3 – Kompletność danych;
 Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

4.3. Badania dla komparatora – APO

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo APO względem PLC u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Skróconą charakterystykę odnalezionego badania oraz ocenę jego wiarygodności przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 7, Tabela 8). Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności znajduje się w Aneksie (Rozdz.D.2, E.1.2).

Badanie TOLEDO zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (typ IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych. W badaniu zastosowano randomizację centralną przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo. Przydział pacjentów do grup odbywał się losowo, przy czym nie podano szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy jak również osób oceniających wyniki (do momentu zablokowania bazy danych). Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *off* względem okresu wyjściowego. Pozostałe punkty końcowe obejmowały odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako redukcja czasu *off* o $\geq 2h$, punktacja PGIC, średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez, średnia zmiana dawki lewodopy, MDS-UPDRS-III, jakość życia oceniana kwestionariuszem PDQ-8 oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) APO nad PLC. Sponsorem badania była firma Britannia Pharmaceuticals.

Objęci badaniem zostali dorośli pacjenci w wieku ≥ 30 lat, którzy mieli zdiagnozowaną PD w okresie ≥ 3 lat przed rozpoczęciem badania i u których występowały fluktuacje ruchowe związane z lewodopą, niedostatecznie kontrolowane za pomocą optymalnej terapii. Pacjenci musieli uzyskać ≤ 3 punkty w skali Hoehn and Yahr w stanie *on* oraz 2-5 w stanie *off* oraz otrzymywać stabilną dawkę terapii doustnej przez ≥ 4 tyg. Przed rozpoczęciem badania, pacjenci będący w stanie odróżnić subiektywne stany *on* i *off* oraz stany *on* z kłopotliwą lub niekłopotliwą dyskinezą, >3 godziny stanów *off* dziennie przez 2 dni w trakcie *skringingu*.

U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania zastosowano pompę infuzyjną CRONO. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy badanej otrzymywali apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym, w zindywidualizowanej dawce przy szybkości przelewu godzinowego 3-8 mg. APO podawano przez około 16h w ciągu dnia. Pacjenci zrandomizowani do grupy PLC za pomocą pompy otrzymywali sól fizjologiczną. Leczenie rozpoczynano podczas pobytu pacjenta w szpitalu trwającego 5-10 dni, podczas którego pacjenci i opiekunowie zostali przeszkoleni w zakresie obsługi systemu infuzyjnego. W ciągu 4 pierwszych tygodni dozwolone było dostosowanie dawkowania indywidualnie dla każdego pacjenta. W ciągu kolejnych 8 tygodni pacjenci otrzymywali stałe dawki leków. W obu grupach dozwolone było stosowanie leków przeciwparkinsonowskich. Dodatkowo, w badaniu dopuszczono możliwość stosowania leczenia ratunkowego w postaci lewodopy w dawce 300 mg/dzień. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tyg. (Rysunek 7).

Po zakończeniu 12-tygodniowej fazy randomizowanej lub w przypadku wycofania z badania z powodu braku skuteczności, pacjenci mogli przystąpić do 52-tygodniowej fazy przedłużonej badania, w której wszyscy pacjenci przyjmowali apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym (Rysunek 7). W związku z kryteriami włączenia/wykluczenia do niniejszej analizy, faza przedłużona badania nie została w niej uwzględniona

Rysunek 7.
Schemat badania TOLEDO

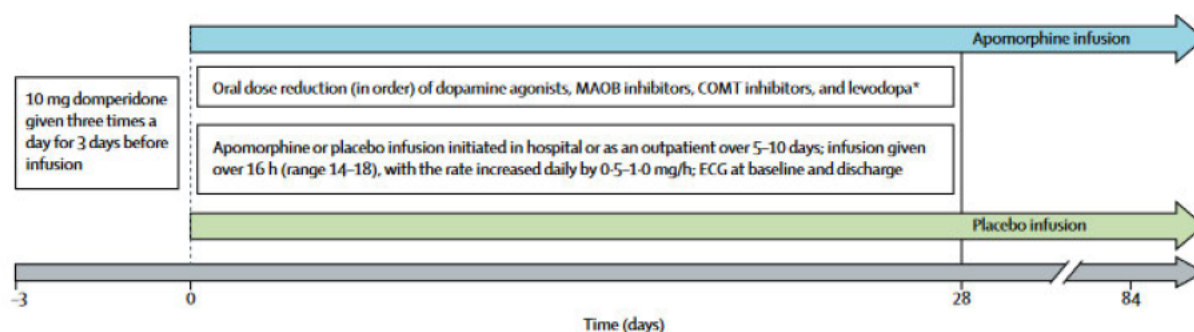


Tabela 7.
Skrócona charakterystyka badań dla APO

Badanie	Metodyka	Populacja	Okres obserwacji	Lb populacji	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMiT
TOLEDO	RCT	Pacjenci z PD	12 tyg. + 52 tyg.	106	63-63,6	60-64	IIA

Tabela 8.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla APO

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
TOLEDO	N	N	N	N	N	N

W – wysokie, N – niskie, PZ – pewnie zastrzeżenia, brak możliwości oceny
Domena 1 – Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
Domena 3 – Kompletność danych;
Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

4.4. Badania dla komparatora – głęboka stymulacja mózgu

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 3 badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DBS względem BMT u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Skróconą charakterystykę odnalezionych badań oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 8, Tabela 9). Szczegółowa charakterystyka badań i ocena wiarygodności znajduje się w Aneksie (Rozdz.D.2, E.1.2).

Badanie Weaver 2009 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (typ IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem miejsca badania i wieku pacjentów (<70 vs ≥70 lat). Przydział pacjentów do grup odbywał się losowo, przy czym nie podano szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów. W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez w 6. miesiącu. Na pozostałe punkty końcowe składały się UPDRS III, jakość życia, ocena funkcji neuropoznawczych a także profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) DBS nad BMT. Sponsorem badania był US Department of Veterans Affairs.

Populację badania stanowili dorośli pacjenci w wieku ≥21 lat z potwierdzoną idiopatyczną PD, sklasyfikowana na ≥2pkt wg Hoehen and Yahr przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii. Dodatkowymi kryteriami włączenia pacjentów była PD reagująca na lewodopę, pacjenci którzy mają utrzymujące się objawy (np. fluktuacje ruchowe, dyskinezy) pomimo przyjmowania leków, ≥3 h/dobę ze słabą funkcją motoryczną, lub kontrolą objawów, stabilne przyjmowanie leków przez ≥1 mies. przed rozpoczęciem badania. Kryteria wykluczenia z badania stanowiły zespoły atypowe, przebyty zabieg chirurgiczny w leczeniu PD w wywiadzie, przeciwwskazanie do chirurgicznej metody leczenia, aktywne nadużywanie alkoholu lub narkotyków oraz demencja.

Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: DBS oraz BMT. Pacjenci zrandomizowani do grupy DBS zostali poddani ponownej randomizacji w celu alokacji elektrod – STN lub GBi. Implantacja DBS nastąpiła w ciągu miesiąca od randomizacji. U pacjentów zrandomizowanych do DBS stosowano stałą stymulację przy pomocy dwóch elektrod. Pacjenci w grupie BMT kontynuowali dotychczasową terapię. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies.

Badanie PD SURG zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (typ IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych. W badaniu zastosowano randomizację centralną

przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo ze stratyfikacją względem wieku, czasu od diagnozy, wyniku w skali Hoehn and Yahr, przyczyny konieczności wykonania operacji, rodzaju operacji oraz regionu. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia. W badaniu zastosowano nie zastosowano zaślepienia pacjentów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 po roku terapii względem wartości wyjściowych. Pozostałe punkty końcowe oceniały UPDRS (ogółem, I, II, III i IV stopnia), funkcje neuropoznawcze a także profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) DBS nad BMT. Sponsorem badania był UK Medical Research Council and Parkinson's UK.

Populację ocenianą w badaniu stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną PD, która nie była kontrolowana dotychczasowym leczeniem. U pacjentów, którzy kwalifikowali się do interwencji chirurgicznej nie mogła występować demencja. W odnalezionych materiałach brak przedstawionych kryteriów wykluczenia z badania.

Implantacja systemu w grupie DBS+BMT następowała w ciągu 4 tyg. od randomizacji. Technika chirurgiczna, postępowanie pooperacyjne oraz ustawienie stymulatora dla każdego pacjenta podlegało decyzji miejscowego klinicysty. U pacjentów stosowano stałą stymulację, STN lub GPi. Pacjenci zrandomizowani do grupy BMT kontynuowali dotychczasowe leczenie za pomocą apomorfiny, antagonistów dopaminy (ARD), inhibitorów MOA-B, COMT, amantadyny lub innych leków przeciw PD. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 mies.

Badanie Deuschl 2006 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (typ IIA wg AOTMiT), w układzie grup równoległych. Ośrodki zapisywały pacjentów w parach, z czego jeden pacjent został losowo przydzielony do grupy DBS, natomiast drugi do BMT. Randomizacja, monitorowanie, i zarządzanie danymi zostały przeprowadzone przez Centrum Koordynacyjne Badań Klinicznych na Uniwersytecie Philippsa w Marburgu. Przydział pacjentów do grup odbywał się losowo, przy czym nie podano szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów. W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 oraz UPDRS III w 6 miesiącu względem wartości wyjściowych. Dodatkowo oceniane punkty końcowe w badaniu stanowiły zmianę dyskinezji mierzoną za pomocą skali dyskinezji, UPDRS II oraz skali Schwab and England, ocena UPDRS III, ocena funkcji poznawczych za pomocą oraz neuropoznawczych za pomocą skali MDRS oraz BPRS, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 a także profil bezpieczeństwa.

Populacja pacjentów włączonych do badania obejmowała dorosłych pacjentów diagnozowanych z idiopatyczną PD zgodnie z kryteriami British Parkinson's Disease Society Brain Bank w ciągu przynajmniej 5 lat przed randomizacją, którzy mieli nie więcej niż 75 lat, u których występowała obecność objawów motorycznych związanych z PD lub dyskinezji ograniczającej aktywność życia codziennego pomimo stosowania optymalnej terapii medycznej. U włączonych pacjentów nie mogła występować demencja lub poważne choroby psychiczne oraz wystąpiło brak przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego. W odnalezionych publikacjach dotyczących badania nie odnaleziono opisanych kryteriów wykluczenia z badania.

W grupie pacjentów zrandomizowanych do DBS stosowano stałą stymulację przy pomocy dwóch elektrod. Nasilenie impulsów ustalane było indywidualnie dla każdego pacjenta. Odpowiednie nasilenie określone zostało jako istotny wpływ na objawy PD przy najmniejszej intensywności stymulacji. Pacjentom implantowano system Kinetra, Medtronic. Pacjenci zrandomizowani do grupy BMT kontynuowali dotychczasowe leczenie. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 mies.

Tabela 9.
Skrócona charakterystyka badań dla DBS

Badanie	Metodyka	Populacja	Okres obserwacji	Lb populacji	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMiT
Weaver 2009	RCT	Pacjenci z PD	6 mies.	255	62,3-62,4	81-82	IIA
PD SURG	RCT	Pacjenci z PD	1 rok	366	59	68-74	IIA
Deuschl 2006	RCT	Pacjenci z PD	6 mies.	156	60,5-60,8	64	IIA

Tabela 10.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla DBS

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
Weaver 2009	PZ	PZ	N	N	N	PZ
PD SURG	N	PZ	N	N	N	PZ
Deuschl 2006	N	PZ	N	N	N	PZ

W – wysokie, N – niskie, PZ – pewnie zastrzeżenia, brak możliwości oceny
 Domena 1 – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3 – Kompletność danych;
 Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

4.5. Ocena homogeniczności badań

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności

w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej.

4.5.1. Metodyka

Analizowane badania ogólnie cechowały się zbieżnością metodyczną. Wszystkie badania uwzględnione w porównaniu zostały zaprojektowane jako randomizowane, wielośrodkowe próby kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych. W przypadku wszystkich analizowanych badań hipoteza badawcza zakładała wykazanie przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*). Różnice występowały natomiast w przypadku zaślepienia badań, okresu interwencji oraz pierwszorzędowych punktów końcowych. Badanie M15-736, Olanow 2014, Weaver 2009 oraz TOLEDO to badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie. Pozostałe badania prowadzone były metodą otwartej próby. W przypadku większości odnalezionych badań okres interwencji wynosił 12 tygodni. Wyjątek stanowi jedno badanie dla LCIG (INSIGHTS), w którym okres interwencji wynosił 26 tyg. oraz wszystkie badania dla DBS, w których okres interwencji wynosił odpowiednio 6 mies. (badanie Weaver 2009 oraz Deuschl 2006) oraz 12 mies. (PD SURG). W badaniu M15-736 pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana względem *baseline* czasu spędzanego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez. Taki sam pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano wyłącznie w badaniu Weaver 2009. Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na niskie ryzyko błędu (w badaniach z zaślepieniem) lub pewne zastrzeżenia, które stwierdzono głównie ze względu na otwarty charakter pozostałych prac.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka

Akronim	Porównanie	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
FLD/FCD								
M15-736	FLD/FCD vs BMT	RCT, faza III, W, DB	Średnia zmiana względem baseline czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez w 12 tyg.	<i>superiority</i>	FAS	12 tyg.	35,1% vs 7,5%	Niskie
LCIG								
Olanow 2014	LCIG vs BMT	RCT, faza III, W, DB	Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego	<i>superiority</i>	mITT	12 tyg. (dodatkowo 52 tyg. w badaniu <i>extension</i> ^{a)})	5,4% vs 8,8%	Niskie
DYSCOVER	LCIG vs BMT	RCT, W, OL	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dyskinezy, mierzona za pomocą skali UDysRS w 12 tyg. badania	<i>superiority</i>	mITT	12 tyg.	17,9% vs 12,1%	Pewne zastrzeżenia
INSIGHTS	LCIG vs BMT	RCT, faza IIIb, W, OL	Średnia zmiana względem baseline wyniku NMSS w 26 tyg.; Średnia zmiana względem baseline wyniku zmodyfikowanego PDSS-2 w 26 tyg.	<i>superiority</i>	mITT	28 tyg.	15,6% vs 6,8%	Pewne zastrzeżenia
DBS								
Weaver 2009	DBS vs BMT	RCT, faza I, W, DB	Średnia zmiana czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez w 6 mies.	<i>superiority</i>	ITT	6 mies.	10,7% vs 13,4%	Pewne zastrzeżenia
PD SURG	DBS vs BMT	RCT, W, OL	Zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 po roku terapii względem wartości wyjściowych	<i>superiority</i>	mITT	12 mies.	11,5% vs 16,4%	Pewne zastrzeżenia
Deuschl 2006	DBS vs BMT	RCT, W, OL	Zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 oraz UPDRS III w 6 mies. względem wartości wyjściowych	<i>superiority</i>	ITT	6 mies.	10,3% vs 9,0%	Pewne zastrzeżenia
APO								
TOLEDO	APO vs PLC	RCT, W, DB	Śr. zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego	<i>superiority</i>	FAS	12 tyg + 52 tyg. ^{b)}	0,0% vs 1,9%	Niskie

a) Do badania *extension* mogli być włączani pacjenci, którzy ukończyli 12 tygodniową, zaślepioną fazę badania, i którzy wykazali dobrą odpowiedź (potwierdzoną poprawą wyników w skalach UPDRS, PDQ39 lub CGI-I) na leczenie lewodopą karbidopą w postaci żelu dojelitowego lub tabletek doustnych o natychmiastowym uwalnianiu;

b) W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 12 tygodniowy okres badania – w fazie przedłużonej pacjenci przyjmowali APO OL

4.5.2. Populacja

Zgodnie z kryteriami włączenia, do wszystkich badań kwalifikowano pacjentów z zaawansowaną PD, u których pomimo stosowania optymalnej terapii przeciw PD występowały powikłania ruchowe. Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyk wyjściowych była utrudniona, gdyż w badaniach dla komparatorów nie raportowano niektórych parametrów, w szczególności w badaniach dla DBS. Mimo wszystko można zaobserwować, iż wyjściowa charakterystyka pacjentów różniła się nieznacznie pomiędzy badaniami. Dotyczy to szczególnie czasów w stanie *on* (z lub bez dyskinez) oraz *off*. Różnice te mogą wskazywać na różne nasilenie choroby u pacjentów uwzględnionych w badaniach.

Zestawienie informacji o charakterystyce wyjściowej pacjentów w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Czas spędzony w stanie off [h/d], średnia (SD)	Czas spędzony w stanie on bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	Czas spędzony w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	Stosowane leki [%]			LEDD [mg], średnia (SD)
							ARD	Inhibitory COMT	Inhibitory MAO-B	
FLD/FCD										
M15-736	FLD/FCD vs BMT	74 vs 67	66,3 (9,2) vs 66,6 (9,8)	6,34 (2,27) ^a vs 5,91 (1,88)	7,23 (3,14) ^a vs 7,47 (3,73)	0,46 (0,86) ^a vs 0,6 (1,46)	46 vs 25	bd	bd	1050 [800-1500] vs 1000 [600-1500]
LCIG										
Olanow 2014	LCIG vs BMT	37 vs 34	63,7 (9,5) vs 65,1 (6,8)	6,3 (1,7) vs 7,0 (2,1)	6,3 (2,7) vs 5,6 (3,2)	1,0 (1,6) vs 1,2 (1,7)	59 vs 76	49 vs 44	41 vs 18	1005,4 (373,6) vs 1123,5 (477,9)
DYSCOVER	LCIG vs BMT	28 vs 33	69,3 (7,0) vs 68,7 (7,2)	4,8 (2,4) ^b vs 4,0 (3,0) ^c	3,8 (2,9) ^b vs 5,2 (3,6) ^c	2,4 (1,8) ^b vs 2,3 (3,1) ^c	bd	bd	bd	bd
INSIGHTS	LCIG vs BMT	43 vs 44	66,9 (7,3) vs 68,6 (6,2)	Bd	Bd	Bd	bd	bd	bd	bd
DBS										
Weaver 2009	DBS vs BMT	121 vs 134	62,4 (8,8) vs 62,3 (9,0)	Bd	6,4 (2,7) vs 7,0 (2,9)	4,4 (3,1) vs 4,2 (3,1)	bd	bd	bd	bd
PD SURG	DBS vs BMT	183 vs 183	59 [37-79] vs 59 [36-75]	Bd	Bd	Bd	98 vs 97	56 vs 61	54 vs 54	bd
Deuschl 2006	DBS vs BMT	78 vs 78	60,5 (7,4) vs 60,8 (7,8)	Bd	Bd	Bd	bd	bd	bd	1176 (517) vs 1175 (461)
APO										
TOLEDO	APO vs PLC	53 vs 53	63,6 (9,3) vs 63,0 (8,3)	6,69 (2,23) vs 6,76 (2,51)	8,52 (2,36) vs 8,56 (2,39)	Bd	91 vs 79	60 vs 62	43 vs 38	920,4 (518,7) vs 989,0 (461,4)

a) N=73;

b) N=27;

c) N=32.

4.5.3. Punkty końcowe

Analiza dostępnych w badaniach punktów końcowych wykazała, że przeprowadzenie porównania pośredniego jest możliwe wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych spójnych pod względem definicji oraz w zbliżonym okresie obserwacji. Nasilenie choroby w skali MDS-UPDRS oceniano wyłącznie w badaniach dla FLD/FCD oraz APO. W pozostałych pracach korzystano prawdopodobnie z wcześniejszej wersji narzędzia (lub nie określono wykorzystanej rewizji). Jak wskazano w literaturze, ze względu na odmienne podejście do oceny choroby w kolejnych rewizjach narzędzia - nie ma możliwości przeliczenia czy porównania wyników uzyskanych przy użyciu dwóch różnych wersji skali UPDRS (Tabela 13) [35].

Tabela 13.
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkty końcowe	FLD/FCD	LCIG			DBS			APO
	M15-736	Olanow 2014	DYSCOVER	INSIGHT	Weaver 2009	PD SURG	Deuschl 2006	TOLEDO
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	✓ (12)	✓ (12)	✓ (12)	-	✓ (24)	-	✓ (24)	✓ (12)
MDS-UPDRS	✓ (12)	-	-	-	-	-	-	✓ (12)
Czas spędzony w stanie <i>off</i>	✓ (12)	✓ (12)	✓ (12)	-	✓ (24)	✓ (52)	-	✓ (12)
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez	✓ (12)	✓ (12)	✓ (12)	-	-	-	-	✓ (12)
Zmiana w skali PDSS-2	✓ (12)	-	-	✓ (12, 26)	-	-	-	-
Zmiana w skali PDQ-39	✓ (12)	✓ (12)	-	-	-	✓ (52)	✓ (24)	-
Zmiana w skali EQ-5D-5L	✓ (12)	✓ (12)	-	-	-	-	-	-
Profil bezpieczeństwa	✓ (12)	✓ (12)	✓ (12)	✓ (26)	✓ (12, 24)	✓ (52)	✓ (24)	✓ (12)

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego na sposób ilościowy.
✓ - oceniany punkt końcowy. W nawiasie podano okres raportowania danych w tygodniach

4.5.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej różnią się pomiędzy badaniami, zarówno w przypadku skuteczności jak i bezpieczeństwa. Różnice widoczne są przede wszystkim, podobnie jak w przypadku charakterystyki wyjściowej populacji, w przypadku zmiany czasów spędzonych w stanach *on* (z lub bez problematycznych dyskinez) i *off*. Obserwowane różnice mogą potwierdzać różne nasilenie choroby u analizowanych pacjentów w poszczególnych badaniach oraz wynikać z różnic metodologicznych (w części badań brak zaślepienia) (Tabela 14).

Tabela 14.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Akronim badania	N	OI [tyg.]	Czas spędzony w stanie on bez problematycznych dyskinez, LSM (SE)	Czas spędzony w stanie off, LSM (SE)	Czas spędzony w stanie on bez dyskinez, LSM (SE)	Zmiana w skali PDSS-2, LSM (SE)	Jakość życia (PDQ-39)	AE ogółem [%]	SAE ogółem [%]	AE prowadzące do przerwania terapii [%]
FLD/FCD										
M15-736	44	12 tyg	0,97 (0,50)	-0,96 (0,49)	1,32 (0,53)	-2,52 (1,12)	-2,28 (1,75)	63,0	6,0	1,0
LCIG										
Olanow 2014	35	12 tyg.	2,24 (0,76)	-2,14 (0,66)	1,09 (1,05)	Bd	-3,9 (3,2)	100	21,0	5,9
DYSCOVER	28	12 tyg.	-0,12 (0,63)	0,18 (0,49)	0,73 (0,88)	Bd	bd	27,3	0	0
INSIGHTS	42	12 tyg.	Bd	Bd	Bd	-11,13 (1,51)	bd	bd	bd	bd
DBS										
Weaver 2009	121	24 tyg.	0 [-0,5; 0,5] ^a	0 [-0,4; 0,5] ^a	Bd	Bd	0,4 [-1,0; 1,8] ^a	73,4	11,2	0
PD SURG	162	48 tyg.	Bd	Bd	Bd	Bd	-0,3 (11,1) ^b	bd	14,2	bd
Deuschl 2006	71	24 tyg.	Bd	Bd	Bd	Bd	-0,2 (11,2) ^b	64,1	3,8	bd
APO										
TOLEDO	53	12 tyg.	0,8 (2,93) ^b	-0,58 (2,80) ^b	1,05 (1,1) ^b	Bd	bd	57,0	4,0	0

a) MD [95% CI];
b) średnia

(SD)..













4.5.5. Podsumowanie

Analiza homogeniczności wskazuje na różnice pomiędzy badaniami w szczególności w zakresie populacji (rzeczywistego nasilenia choroby wśród uczestników) oraz wynikających z tego różnic w zakresie odpowiedzi uzyskiwanych w grupach referencyjnych. W przypadku badań dla DBS znamienne różny, w porównaniu z innymi próbami, jest też czas obserwacji pacjentów w badaniu.

Tym samym, pomimo zidentyfikowanych różnic, zdecydowano się na dokonanie porównania pośredniego FLD/FCD z LCIG oraz APO. Zaniechano natomiast porównania z DBS – w tym przypadku zdecydowano się na przedstawienie naiwnego zestawienia wyników dla obu interwencji. Niezależnie od metody analitycznej, analiza możliwa będzie wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych – badania ukierunkowane były bowiem na ocenę różnych aspektów związanych z PD.

Podsumowanie analizy dotyczącej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną badań uwzględnionych w analizie

Schemat porównania					Możliwość porównania
	M15-736		Olanow 2014 DYSCOVER INSIGHTS		
	M15-736		TOLEDO		
	M15-736		Weaver 2009 Deuschl 2006 PD SURG		

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Wyniki analizy klinicznej dla ocenianej interwencji

5.1.1. Porównanie z BMT

5.1.1.1. KOMPLIKACJE PÓŹNEGO OKRESU CHOROBY

W wyniku badania M15-736 zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu w stanie „on” bez problematycznych dyskinez oraz skrócenie czasu spędzonego w stanie *off* wśród pacjentów z zaawansowaną PD przyjmujących FLD/FCD w porównaniu do BMT (Tabela 16). Wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* i skrócenie czasu w stanie *off* wystąpiło już po pierwszych 8 dniach badania i utrzymywało się do 12 tygodnia (Rysunek 8). Czas spędzony w stanie *on* bez dyskinez był numerycznie dłuższy w przypadku zastosowania FLD/FCD w porównaniu do BMT.

Tabela 16.
Komplikacje późnego okresu choroby dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD		BMT		FLD/FCD vs BMT TD [95% CI]	P
		N	Zmiana vs baseline LSM (SE)	N	Zmiana vs baseline LSM (SE)		
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12	73	2,72 (0,52)	67	0,97 (0,50)	1,75 [0,46; 3,05]	0,0083
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez	12	73	3,13 (0,54)	67	1,32 (0,53)	1,81 [0,46; 3,16]	- ^a
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12	73	-2,75 (0,50)	67	-0,96 (0,49)	-1,79 [-3,03; -0,54]	0,0054

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

a) Pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym).

Rysunek 8.
Komplikacje późnego okresu choroby w różnych punktach czasowych dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]

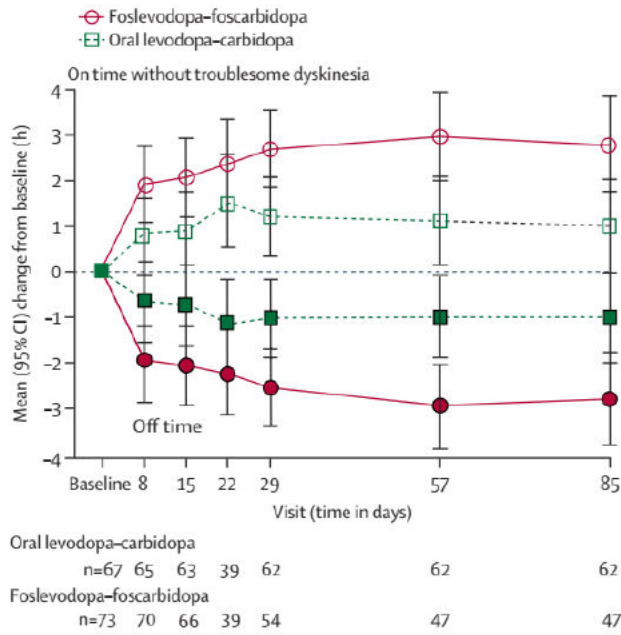


Tabela 17.
Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez dla porównania FLD/FCD vs BMT w podgrupach względem wieku, czasu trwania PD, stosowania ARD oraz daki leku w badaniu M15-736 [9]

Strata	Wiek (średnia)	Czas trwania PD (średnia)	Stosowanie ARD (średnia)	Dawkowanie leku (średnia)	On-time (h)		p
					FLD/FCD	BMT	
Cała populacja	65	10	15	100	2.8	1.0	0.001
Wiek < 65	60	10	15	100	2.5	1.0	0.001
Wiek 65-75	70	10	15	100	3.0	1.0	0.001
Wiek > 75	75	10	15	100	2.8	1.0	0.001
Czas trwania PD < 10	10	5	15	100	2.5	1.0	0.001
Czas trwania PD 10-20	15	10	15	100	2.8	1.0	0.001
Czas trwania PD > 20	20	15	15	100	3.0	1.0	0.001
Stosowanie ARD	15	10	15	100	2.8	1.0	0.001
Dawkowanie leku	100	10	15	100	2.8	1.0	0.001

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie.

Tabela 18.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez dla porównania FLD/FCD vs BMT w podgrupach w badaniu M15-736 [9]

Podgrupa	Wzrost (cm)	Ciężar ciała (kg)	FD		BMT		p	p
			Przed	Wzrost	Przed	Wzrost		
Całkowity	172,5	75,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost < 170 cm	168,5	70,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost > 170 cm	176,5	80,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost < 70 kg	170,5	65,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost > 70 kg	175,5	85,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost < 170 cm i < 70 kg	168,5	65,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost > 170 cm i > 70 kg	176,5	85,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie.

Tabela 19.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* dla porównania FLD/FCD vs BMT w podgrupach w badaniu M15-736 [9]

Podgrupa	Wzrost (cm)	Ciężar ciała (kg)	FD		BMT		p	p
			Przed	Wzrost	Przed	Wzrost		
Całkowity	172,5	75,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost < 170 cm	168,5	70,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost > 170 cm	176,5	80,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost < 70 kg	170,5	65,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost > 70 kg	175,5	85,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost < 170 cm i < 70 kg	168,5	65,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001
Wzrost > 170 cm i > 70 kg	176,5	85,5	10,5	10,5	10,5	10,5	0,001	0,001

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych zaprezentowano w Aneksie.

5.1.1.2. ZMIANA NASILENIA CHOROBY (MDS-UPDRS)

W przypadku ruchowych aspektów codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II) zaobserwowano istotną klinicznie poprawę wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD, jednak porównanie pomiędzy grupami nie osiągnęło różnicy istotnej statystycznie (Tabela 20).

Tabela 20.
Średnia zmiana nasilenia choroby w skali MDS-UPDRS dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7, 9]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	
MDS-UPDRS II	12	74	-2,65 (0,82)	67	-1,06 (0,79)	-1,58 [-3,65; 0,48]	0,13
██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	
██████████	█	█	██████████	█	██████████	██████████	

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

5.1.1.3. JAKOŚĆ ŻYCIA I SNU

Wyniki badania M15-736 wskazują na istotną klinicznie poprawę jakości snu mierzoną za pomocą kwestionariusza PDSS-2 oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD. Zaobserwowana poprawa w obu przypadkach była wyższa w porównaniu do BMT (Tabela 21, Tabela 22). Wyniki ten należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia błędu I rodzaju ze względu na hierarchiczny sposób oceny wyników dla drugorzędowych punktów końcowych oraz brak osiągnięcia istotności statystycznej dla punktu końcowego będącego wyżej w hierarchii.

Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w poprawie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D (Tabela 22).

Tabela 21.
Zmiana jakości snu mierzona za pomocą kwestionariusza PDSS-2 dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
Średnia zmiana w skali PDSS-2	12	44	-7,92 (1,18)	59	-2,52 (1,12)	-5,4 [-8,03; -2,78]	- ^a

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

MCID dla poprawy PDSS-2: -3,44 [36]

a) Pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym).

Tabela 22.
Zmiana jakości życia pacjentów dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs baseline LSM (SE)	N	Zmiana vs baseline LSM (SE)	TD [95% CI]	
Średnia zmiana jakości życia mierzona w skali EQ-5D	12	44	0,051 (0,022)	59	0,002 (0,021)	0,049 [-0,001; 0,100]	-
Średnia zmiana jakości życia mierzona w skali PDQ-39	12	45	-6,38 (1,83)	59	-2,28 (1,75)	-4,1 [-8,14; -0,05]	^a

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

MCID dla poprawy PDQ-39: -4,72 [37]

a) Pomimo, iż wartości liczbowe wskazują na istotność statystyczną wyniku, nie można jednoznacznie potwierdzić tej obserwacji (zwiększone ryzyko błędu I rodzaju wykazane w testowaniu hierarchicznym).

5.1.1.4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Stosowanie FLD/FCD jest ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane.

W badaniu M15-736 nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania SAE pomiędzy FLD/FCD oraz BMT. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było natomiast o 36% wyższe w grupie pacjentów przyjmujących FLD/FCD w porównaniu do BMT. Z powodu wystąpienia AE znamiennej część pacjentów zrezygnowała z tej formy terapii (Tabela 23). Przerwanie terapii z powodu AE w grupie pacjentów przyjmujących FLD/FCD związane było przede wszystkim ze zdarzeniami w miejscu infuzji (w tym zapalenie tkanki łącznej, krwawienie, obrzęk i siniaki). Spośród 16 zdarzeń niepożądanych prowadzących do odstawienia badanego leku w grupie FLD/FCD, 12 wystąpiło podczas fazy optymalizacji (w ciągu pierwszych 4 tygodni od rozpoczęcia badania) (Tabela 27). Temat ten został jeszcze rozszerzony w dyskusji.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym zainteresowaniu były zgodne z populacją, klasą leku i drogą podania. Jak opisano wcześniej, w grupie pacjentów przyjmujących FLD/FCD obserwowano istotnie wyższe ryzyko zdarzeń w miejscu infuzji, w tym rumień, ból, zapalenie tkanki łącznej i obrzęk (Tabela 24, Tabela 25). Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Jedynie dwóch pacjentów zgłosiło ciężkie zdarzenia niepożądane w miejscu infuzji – infekcje, które wymagały terapii antybiotykami.

Wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD/FCD zaobserwowano również wyższe ryzyko wystąpienia halucynacji lub psychozy (Tabela 24). W badaniu M15-736 halucynacje i psychozy wystąpiły u 11 pacjentów. Należy tu jednak zauważyć, iż u 2 występowały one już w przeszłości, natomiast kolejnych 6 stosowało jednocześnie ARD. Znaczenie kliniczne powyższych obserwacji omówiono szerzej w dyskusji.

Tabela 23.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD	BMT	FLD/FCD vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ogółem	12	63/74 (85,0)	42/67 (63,0)	1,36 [1,10; 1,67]	NNH = 4 [2; 12]	bd
SAE	12	6/74 (8,0)	4/67 (6,0)	1,36 [0,40; 4,61]	RD = 0,02 [-0,06; 0,12]	bd
Zgon	12	0/74 (0,0)	1/67 (1,0) ^b	0,30 [0,01; 7,29]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Prowadzące do przerwania terapii ^c	12	16/74 (22,0)	1/67 (1,0)	14,49 [1,97; 106,30]	NNH = 4 [3; 9]	bd
Związane z leczeniem	12	52/74 (70,0)	15/67 (22,0)	3,14 [1,96; 5,02]	NNH = 2 [1; 2]	bd
Prowadzące do utraty z badania	12	14/74 (18,9)	1/67 (1,0)	12,68 [1,71; 93,82]	NNH = 5 [3; 12]	bd

a) Obliczenia własne;

b) Zgon nie związany z leczeniem zgodnie z opinią badacza;

c) Zdarzenia niepożądane które były jedną z przyczyn przerwania leczenia, niezależnie od tego, czy były pierwszorzędowym powodem.

Tabela 24.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD	BMT	FLD/FCD vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Zdarzenia w miejscu infuzji	12	53/74 (72,0)	8/67 (12,0)	6,00 [3,08; 11,67]	NNH = 1 [1; 2]	bd
Halucynacje lub psychozy	12	11/74 (15,0)	2/67 (3,0)	4,98 [1,15; 21,66]	NNH = 8 [4; 35]	bd
Upadki i związane z nimi urazy	12	13/74 (18,0)	17/67 (25,0)	0,69 [0,36; 1,32]	RD = -0,08 [-0,21; 0,06]	bd
Senność	12	1/74 (1,0)	1/67 (1,0)	0,91 [0,06; 14,19]	RD = -0,001 [-0,04; 0,04]	bd
Polineuropatia	12	2/74 (3,0)	2/67 (3,0)	0,91 [0,13; 6,25]	RD = -0,003 [-0,06; 0,05]	bd
Utrata masy ciała	12	1/74 (1,0)	1/67 (1,0)	0,91 [0,06; 14,19]	RD = -0,001 [-0,04; 0,04]	bd

a) Obliczenia własne.

Tabela 25.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) związane z podaniem dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD	BMT	FLD/FCD vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Rumień w miejscu infuzji	12	20/74 (27,0)	1/67 (1,0)	18,11 [2,50; 131,28]	NNH = 3 [2; 6]	bd
Ból w miejscu infuzji	12	19/74 (26,0)	1/67 (1,0)	17,20 [2,37; 125,04]	NNH = 4 [2; 7]	bd
Zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji	12	14/74 (19,0)	0/67 (0,0)	26,29 [1,60; 432,39]	NNH = 5 [3; 10]	bd
Obrzęk w miejscu infuzji	12	9/74 (12,0)	0/67 (0,0)	17,23 [1,02; 290,40]	NNH = 8 [5; 22]	bd
Guzek w miejscu infuzji	12	6/74 (8,0)	0/67 (0,0)	11,79 [0,68; 205,33]	NNH = 12 [6; 70]	bd

a) Obliczenia własne.

Tabela 26.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	FLD/FCD	BMT	FLD/FCD vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Dyskineza	12	8/74 (11,0)	4/67 (6,0)	1,81 [0,57; 5,74]	RD = 0,05 [-0,04; 0,14]	bd
Upadki	12	6/74 (8,0)	12/67 (18,0)	0,45 [0,18; 1,14]	RD = -0,10 [-0,21; 0,01]	bd
Omamy	12	5/74 (7,0)	1/67 (1,0)	4,53 [0,54; 37,77]	RD 0,05 [-0,01; 0,12]	bd
Zaparcia	12	4/74 (5,0)	0/67 (0,0)	8,16 [0,45; 148,78]	RD 0,05 [-0,003; 0,11]	bd

a) Obliczenia własne.

Tabela 27.
Analiza post-hoc oceniająca częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie fazy dostosowania dawki oraz fazy leczenia w badaniu M15-736 wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD [6]

Punkt końcowy	Faza dostosowania dawki (0-4 tyg.)		Faza leczenia (4-12 tyg.)	
	OI [tyg.]	%	OI [tyg.]	%
AE ogólne				
AE ogółem	4	74,3	8	67,9
AE prowadzące do przerwania terapii	4	16,2	8	7,1
AE związane z podaniem				
Zdarzenia w miejscu infuzji	4	67,6	8	58,9
Rumień w miejscu infuzji	4	20,3	8	21,4
Ból w miejscu infuzji	4	21,6	8	8,9
Zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji	4	10,8	8	12,5
Siniak w miejscu infuzji	4	6,8	8	1,8
Guzek w miejscu infuzji	4	5,4	8	3,6
AE szczegółowe				
Dyskineza	4	10,8	8	0
Upadki	4	13,5	8	8,9

5.1.2. Wyniki badań jednoramiennych

5.1.2.1. KOMPLIKACJE PÓŹNEGO OKRESU CHOROBY

Wyniki odnalezionych badań jednoramiennych wskazują, iż stosowanie FLD/FCD u pacjentów z zaawansowaną PD wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz istotnym skróceniem czasu spędzonego w stanie *off* (Tabela 28). Dodatkowo, w badaniu M15-739 zaobserwowano, iż stosowanie FLD/FCD wiąże się z prawie 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem (szansą)

pozostania w stanie *on* bez dyskinez względem baseline oraz 60% niższym prawdopodobieństwem pozostania w stanie *off* (Tabela 29).

Wyniki analizy w podgrupach (względem wieku, czasu trwania PD oraz wyjściowego czasu w stanie *off*) w badaniu M15-741 były zgodne z wynikami analizy głównej dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32).

Tabela 28.
Komplikacje późnego okresu choroby u dorosłych pacjentów z PD w badaniach jednoramiennych

Badanie	N	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD)	P
			Baseline	EOT		
Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez						
M15-741 [12, 13, 15]	116	52	bd	bd	3,8 (3,3)	≤0,001
	97	26	9,2 (2,4)	12,4 (bd) ^a	3,2 (3,2)	<0,001
Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez						
M15-741 [12, 13, 15]	116	52	7,0 (bd)	10,8 (4,7)	3,9 (4,2)	≤0,001
	97	26	6,5 (3,3)	10,5 (bd) ^a	4,0 (4,4)	<0,001
Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>						
M15-741 [12, 13, 15]	116	52	bd	bd	-3,5 (3,1)	≤0,001
	97	26	5,9 (2,3)	3,0 (bd) ^a	-2,9 (3,2)	<0,001
M15-739 [16]	21	4	bd	bd	-4,6 (2,5)	<0,001

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

a) Obliczenia własne.

Tabela 29.
Komplikacje późnego okresu choroby u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-739 [17]

Punkt końcowy	N pacjentów	OI [tyg.]	OR [59% CI]	p
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie <i>on</i> bez dyskinez	20	4	2,75 [1,08; 6,99]	<0,05
Prawdopodobieństwo pozostania w stanie <i>off</i>	20	4	0,41 [0,24; 0,70]	<0,01

Tabela 30.
Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez pacjentów z PD w podgrupach w badaniu M15-741 [14]

Podgrupa	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD) ^a	p
			Baseline	EOT		
Wiek [lata]	<60	62	26	bd	2,6 (3,7)	bd
	60-70	105	26	bd	3,0(3,9)	bd
	>70	56	26	bd	3,1 (3,1)	bd
Czas trwania PD [lata]	<10	89	26	bd	2,5 (3,7)	bd
	10-14	64	26	bd	3,1 (3,5)	bd

Podgrupa	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD) ^a	p	
			Baseline	EOT			
Czas w stanie off [h/d]	>14	70	26	bd	bd	3,9 (3,5)	bd
	<5	66	26	bd	bd	2,7 (3,0)	bd
	5-7	76	26	bd	bd	2,5 (3,8)	bd
	>7	73	26	bd	bd	4,2 (3,5)	bd

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

a) Odczytane z wykresu.

Tabela 31.

Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie on bez dyskinez u dorosłych pacjentów z PD w podgrupach w badaniu M15-741 [14]

Podgrupa	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD) ^a	p	
			Baseline	EOT			
Wiek [lata]	<60	62	26	bd	bd	3,3 (5,0)	bd
	60-70	105	26	bd	bd	3,6 (4,7)	bd
	>70	56	26	bd	bd	4,7 (4,3)	bd
Czas trwania PD [lata]	<10	89	26	bd	bd	2,2 (5,2)	bd
	10-14	64	26	bd	bd	4,5 (4,8)	bd
	>14	70	26	bd	bd	5,1 (3,5)	bd
Czas w stanie off [h/d]	<5	66	26	bd	bd	3,6 (4,7)	bd
	5-7	76	26	bd	bd	2,9 (5,0)	bd
	>7	73	26	bd	bd	5,3 (3,2)	bd

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

a) Odczytane z wykresu.

Tabela 32.

Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie off u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [14]

Podgrupa	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD) ^b	p	
			Baseline	EOT ^a			
Wiek [lata]	<60	62	26	5,8 (2,6)	3,6 (bd)	-2,2 (4,3)	bd
	60-70	105	26	6,4 (2,5)	3,2 (bd)	-3,2 (3,3)	bd
	>70	56	26	5,7 (2,2)	2,5 (bd)	-3,2 (2,9)	bd
Czas trwania PD [lata]	<10	89	26	6,2 (2,6)	3,5 (bd)	-2,7 (3,5)	bd
	10-14	64	26	6,1 (2,4)	3,4 (bd)	-2,7 (2,9)	bd
	>14	70	26	5,8 (2,5)	2,5 (bd)	-3,3 (4,0)	bd
Czas w stanie off [h/d]	<5	66	26	3,2 (1,3)	1,6 (bd)	-1,6 (2,4)	<0,01
	5-7	76	26	6,0 (0,7)	3,7 (bd)	-2,3 (3,8)	<0,01
	>7	73	26	8,7 (1,3)	4,2 (bd)	-4,5 (4,1)	<0,01

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

a) Obliczenia własne;

b) Odczytane z wykresu.

5.1.2.2. ZMIANA NASILENIA CHOROBY (MDS-UPDRS)

Wyniki jednoramiennego badania M15-741 wskazują na istotną klinicznie poprawę w zakresie ruchowych aspektów codziennego funkcjonowania (MDS-UPDRS II) po zastosowaniu terapii FLD/FCD względem baseline. Dodatkowo, zaobserwowano istotną poprawę względem wartości wyjściowych w zakresie powikłań ruchowych (MDS-UPDRS IV) (Tabela 33). Poprawę obserwowano już w 2 dniu terapii FLD/FCD.

Tabela 33. Średnia zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą MDS-UPDRS II u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [15]

Podgrupa	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD) ^a	P
			Baseline	EOT		
MDS-UPDRS I	133	52	bd	bd	-0,9 (5,7)	NS
	148	26	bd	bd	-0,8 (5,4)	<0,05
MDS-UPDRS II	133	52	bd	bd	-3,2 (6,9)	≤0,001
	148	26	bd	bd	-3,2 (6,5)	≤0,001
MDS-UPDRS III	133	52	bd	bd	1,6 (12,6)	NS
	139	26	bd	bd	0,8 (12,1)	NS
MDS-UPDRS IV	130	52	bd	bd	-3,9 (4,2)	≤0,001
	146	26	bd	bd	-3,5 (3,8)	≤0,001

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

NS – nieistotne statystycznie.

a) Dane odczytane z wykresu.

5.1.2.3. JAKOŚĆ ŻYCIA I SNU

Wyniki badania M15-741 wskazują, iż zastosowanie FLD/FCD u pacjentów z zaawansowaną PD wiąże się z istotną klinicznie poprawą względem wartości wyjściowych jakości snu mierzonej za pomocą kwestionariusza PDSS-2 oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 i EQ-5D (Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 34. Średnia zmiana jakości snu oceniana za pomocą kwestionariusza PDSS-2, u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [13, 15]

Punkt końcowy	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD)	P
			Baseline	EOT		
Średnia zmiana jakości snu (PDSS-2)	131	52	bd	bd	-7,5 (10,8)	≤0,001
	104	26	20,5 (9,7)	14,8 (bd) ^a	-5,7 (11,2)	<0,001


Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

MCID dla poprawy PDSS-2: -3,44 [36]

a) Obliczenia własne.

Tabela 35.

Średnia zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz PDQ-39, u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [11, 13, 15]

Punkt końcowy	N pacjentów	OI [tyg.]	Średnia (SD)		Zmiana, średnia (SD)	P
			Baseline	EOT		
EQ-5D-5L	122	52	bd	bd	0,097 (0,213)	≤0,001
						
EQ-5D-5L VAS	122	52	bd	bd	14,1 (24,7)	≤0,001
PDQ-39	132	52	bd	bd	-7,2 (13,7)	≤0,001
	104	26	34,3 (14,9)	27,1 (bd) ^a	-7,2 (11,4)	<0,001

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

MCID dla poprawy PDQ-39: -4,72 [37]

a) Obliczenia własne.

5.1.2.4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 91-94% pacjentów, przy czym większość z nich była o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Najczęściej u pacjentów obserwowano zdarzenia w miejscu infuzji, halucynacje, upadki i zawroty głowy. SAE wystąpiły u 5-25% pacjentów. W badaniu M15-741 zaobserwowano również 3 zgony, przy czym zgodnie z opinią badacza, nie były one związane z przyjmowaną terapią (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39).

Zdarzenia w miejscu infuzji obserwowano u 82% pacjentów, natomiast infekcje w miejscu infuzji u 34%. W większości przypadków zdarzenia te były o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym i ustąpiły w czasie (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 36.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem u dorosłych pacjentów z PD stosujących terapię FLD/FCD w badaniach M15-741 [15] oraz M15-739 [19]

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	N pacjentów	n (%)
Ogółem	M15-739	4	21	19 (90,5)
	M15-741	52	244	230 (94,3)
SAE	M15-739	4	21	1 (4,8)
	M15-741	52	244	63 (25,8)
Ciężkie AE	M15-741	52	244	63 (25,8)
TEAE związane z leczeniem	M15-741	52	244	224 (91,8)
TEAE prowadzące do przerwania terapii	M15-739	4	21	2 (9,5) ^a
	M15-741	52	244	64 (26,2)
Zgon	M15-741	52	244	3 (1,2) ^b

a) U jednego pacjenta z powodu infekcji w miejscu infuzji;

b) W badaniu odnotowano łącznie 5 zgonów, przy czym 2 z nich nie były TEAE (nie wystąpiły podczas leczenia ani w ciągu 30 dni od ostatniego podania leku)

Tabela 37.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania u dorosłych pacjentów z PD stosujących FLD/FCD w badaniu M15-741 [15] oraz M15-739 [19]

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	N pacjentów	n (%)
Zdarzenia w miejscu infuzji	M15-739	4	21	5 (23,8) ^a
	M15-741	52	244	200 (82,0)
Polineuropatia	M15-741	52	244	8 (3,3)
Utrata masy ciała	M15-741	52	244	27 (11,1)
Halucynacje lub psychozy	M15-741	52	244	61 (25,0)
Senność	M15-741	52	244	12 (4,9)
Upadki i związane z nimi urazy	M15-741	52	244	74 (30,3)
Infekcje związane z miejscem infuzji	M15-741	52	244	86 (35,2)

a) O nasileniu ≥ 3 w skali numerycznej lub o stopniu $\geq C$.

Tabela 38.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) związane z podaniem występujące u pacjentów z PD stosujących terapię FLD/FCD w badaniu M15-741 [15]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N pacjentów	n (%)
Rumień w miejscu infuzji	52	244	127 (52,0)
Guzek w miejscu infuzji	52	244	70 (28,7)
Zapalenie tkanki łącznej w miejscu infuzji	52	244	56 (23,0)
Obrzęk w miejscu infuzji	52	244	47 (19,3)
Ból w miejscu infuzji	52	244	38 (15,6)
Reakcja w miejscu infuzji	52	244	30 (12,3)
Ropień w miejscu infuzji	52	244	27 (11,1)

Tabela 39.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe występujące u pacjentów z PD przyjmujących terapię FLD/FCD w badaniu M15-741 [11, 12, 15]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N pacjentów	n (%)
Halucynacje	52	244	42 (17,2)
Upadek	52	244	41 (16,8)
Zawroty głowy	52	244	25 (10,2)
Zaparcia	52	244	8 (6,1)
Zaburzenia chodu	52	244	0 (0,0)
Nudności	52	244	8 (6,1)
Dyskinezy	52	244	12 (9,1)
Nasilenie PD	52	244	12 (9,1)
Niepokój	52	244	29 (11,9)
Depresja	52	244	2 (1,5)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N pacjentów	n (%)
Bezsenna	52	244	9 (6,8)

5.2. Wyniki analizy klinicznej - porównanie pośrednie FLD/FCD vs LCIG

5.2.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD/FCD a LCIG w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz czasu spędzonego w stanie *off*. Zarówno FLD/FCD jak i LCIG charakteryzuje się istotną skutecznością w zakresie wydłużenia czasu spędzonego w stanie *on* (bez problematycznych dyskinez oraz bez dyskinez) jak i redukcją czasu spędzonego w stanie *off* u pacjentów z zaawansowaną PD (Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD/FCD vs LCIG
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12	1,75 [0,46; 3,05]	2,66 [1,28; 4,04]	-0,91 [-2,80; 0,98]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez	12	1,81 [0,46; 3,16]	2,51 [0,57; 4,44]	-0,70 [-3,06; 1,66]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12	-1,79 [-3,03; -0,54]	-2,18 [-3,30; -1,06]	0,39 [-1,28; 2,06]

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie. Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.2.2. Jakość życia i snu

Wyniki porównania pośredniego wskazują istotnie statystycznie lepszą poprawę jakości snu wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD w porównaniu do LCIG (Tabela 41). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w przypadku zmiany jakości życia pacjentów. Obie interwencje charakteryzują się istotną skutecznością w zakresie poprawy jakości życia pacjentów mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 (Tabela 42).

Tabela 41.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do jakości snu pacjentów

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD/FCD vs LCIG
Średnia zmiana w skali PDSS-2	12	-5,4 [-8,03; -2,78]	2,16 [-2,34; 6,66]	-7,56 [-12,77; -2,35]

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii FLD/FCD**

Tabela 42.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do jakości życia

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD/FCD vs LCIG
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D	12	0,05 [-0,001; 0,10]	0,07 [-0,01; 0,15]	-0,02 [-0,11; 0,07]
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39	12	-4,1 [-8,14; -0,05]	-7,0 [-12,6; -1,4]	2,9 [-4,01; 9,81]

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.2.3. Profil bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego nie wskazują na istotne różnice w ryzyku wystąpienia poszczególnych TEAE pomiędzy analizowanymi interwencjami (Tabela 43).

W związku z różnicami związanymi ze sposobem podania obu interwencji, nie było możliwości porównania TEAE związanych z podaniem. Poszczególne działania niepożądane zostały przedstawione w rozdziale 5.1.1.4 (Tabela 25, dla FLD/FCD) oraz w aneksie (rozdz. A.1.4, Tabela 65 dla LCIG). W przypadku terapii FLD/FCD najczęściej obserwowanym działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku stosowania LCIG najczęściej obserwowano powikłania związane z urządzeniem oraz ból związany z zabiegiem.

Tabela 43.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD/FCD vs LCIG
TEAE ogółem	12	1,36 [1,10; 1,67]	1,47 [0,26; 8,47]	0,93 [0,16; 5,34]
TEAE prowadzące do przerwania terapii	12	14,49 [1,97; 106,30]	1,44 [0,31; 6,74]	10,06 [0,81; 124,98]
TEAE związane z leczeniem	12	3,14 [1,96; 5,02]	3,14 [0,92; 10,73]	1,00 [0,27; 3,73]
Ciężkie TEAE	12	6,34 [0,80; 50,18]	3,52 [0,15; 83,07]	1,80 [0,04; 78,60]
SAE	12	1,36 [0,40; 4,61]	0,97 [0,38; 2,43]	1,40 [0,30; 6,50]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD/FCD vs LCIG
Zgon	12	0,30 [0,01; 7,29]	0 vs 0	ND

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

Tabela 44.

Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	LCIG vs BMT	FLD/FCD vs LCIG
Dyskineza	12	1,81 [0,57; 5,74]	1,15 [0,34; 3,93]	1,57 [0,29; 8,47]
Omamy	12	4,53 [0,54; 37,77]	2,76 [0,12; 65,62]	1,64 [0,04; 73,43]
Upadki	12	0,45 [0,18; 1,14]	1,54 [0,59; 4,03]	0,29 [0,08; 1,11]
Zaparcia	12	8,16 [0,45; 148,78]	1,05 [0,43; 2,59]	7,77 [0,37; 161,86]

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.3. Wyniki analizy klinicznej - porównanie pośrednie FLD/FCD vs APO

5.3.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD/FCD a APO w odniesieniu do średniej zmiany czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez, czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez oraz czasu spędzonego w stanie *off*. Zarówno FLD/FCD jak i APO charakteryzuje się istotną skutecznością (w porównaniu do BMT) w zakresie wydłużenia czasu spędzonego w stanie *on* (bez problematycznych dyskinez oraz bez dyskinez) jak i redukcją czasu spędzonego w stanie *off* u pacjentów z zaawansowaną PD (Tabela 45).

Tabela 45.

Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD/FCD vs APO
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12	1,75 [0,46; 3,05]	1,97 [0,69; 3,24]	-0,22 [-2,04; 1,60]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez	12	1,81 [0,46; 3,16]	2,00 [1,37; 2,63]	-0,19 [-1,68; 1,30]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12	-1,79 [-3,03; -0,54]	-1,89 [-3,16; -0,62]	0,10 [-1,68; 1,88]

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie. Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.3.2. Zmiana nasilenia choroby (MDS-UPDRS)

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy FLD/FCD a APO w przypadku zmiany objawów ruchowych mierzonych za pomocą skali MDS-UPDRS III (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD/FCD vs APO
MDS-UPDRS III	12	██████████	-2,52 [-7,53; 2,48]	2,48 [-3,53; 9,21]

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie. Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.3.3. Profil bezpieczeństwa

W wyniku porównania pośredniego FLD/FCD z APO nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w częstości wystąpienia TEAE ogółem, specjalnego zainteresowania (reakcja w miejscu wstrzyknięcia), związanych z podaniem (w tym rumień i guzek w miejscu infuzji) oraz szczegółowych (porównanie możliwe wyłącznie dla dyskinez) (Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49, Tabela 50). Profil bezpieczeństwa obu interwencji jest podobny.

Tabela 47.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD/FCD vs APO
TEAE ogółem	12	1,36 [1,10; 1,67]	1,64 [1,28; 2,10]	0,83 [0,60; 1,15]
TEAE prowadzące do przerwania terapii	12	14,49 [1,97; 106,30]	12,76 [0,74; 221,06]	1,14 [0,04; 36,79]
Ciężkie TEAE	12	6,34 [0,80; 50,18]	3,93 [0,87; 17,64]	1,61 [0,12; 20,84]
SAE	12	1,36 [0,40; 4,61]	2,45 [0,50; 12,10]	0,56 [0,07; 4,13]
Zgon	12	0,30 [0,01; 7,29]	0 vs 0	ND

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

Tabela 48.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do AE specjalnego zainteresowania

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD/FCD vs APO
Zdarzenie w miejscu infuzji	12	6,00 [3,08; 11,67]	3,93 [2,00; 7,72]	1,53 [0,59; 3,94]

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

Tabela 49.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z procedurą

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD/FCD vs APO
Guzek w miejscu infuzji	12	11,79 [0,68; 205,33]	48,11 [3,00; 771,34]	0,25 [0,005; 13,13]
Rumień w miejscu infuzji	12	18,11 [2,50; 131,28]	4,42 [1,001; 19,49]	4,10 [0,34; 48,69]

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

Tabela 50.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (TD [95% CI])		
		FLD/FCD vs BMT	APO vs BMT	FLD/FCD vs APO
Dyskineza	12	1,81 [0,57; 5,74]	16,69 [0,99; 282,08]	0,11 [0,01; 2,30]

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.4. Wyniki analizy klinicznej - porównanie FLD/FCD vs DBS

5.4.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Zestawienie wyników FLD/FCD z DBS wskazuje na podobną skuteczność obu interwencji. Zarówno wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD jak i poddanych terapii DBS obserwuje się istotne wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez oraz skrócenie czasu spędzonego w stanie *off* w porównaniu do BMT (Tabela 51).

Tabela 51.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs DBS w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (TD [95% CI])	
		FLD/FCD vs BMT	DBS vs BMT
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	12-26	1,75 [0,46; 3,05]	4,5 [3,7; 5,4]
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	12-26	-1,79 [-3,03; -0,54]	-2,5 [-1,7; -3,2]

Wyniki przedstawiono w h/dobę, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie. Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

5.4.2. Jakość życia

Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 wydaje się być lepsza w grupie pacjentów przyjmujących FLD/FCD. Zestawienie danych z badań randomizowanych wskazuje, iż wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD jakość życia poprawia się istotnie w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS nie obserwuje się istotnej różnicy (Tabela 52).

Tabela 52.
Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs DBS w odniesieniu do jakości życia

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (TD [95% CI])	
		FLD/FCD vs BMT	DBS vs BMT
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39	12-26	-4,1 [-8,14; -0,05]	0,70 [-16,74; 18,15]
	12-52		-1,22 [-10,02; 7,58] ^a

Wyniki przedstawiono w punktach, szczegółowe definicje punktów końcowych oraz sposób ich interpretacji zaprezentowano w Aneksie.

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

a) Z uwzględnieniem wyników badania PD-SURG – okres interwencji 52 tyg.

5.4.3. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa obu interwencji wskazuje, iż zarówno wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD/FCD jak i w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania terapii oraz AE związanych z leczeniem w porównaniu do BMT. Ponadto, wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia TEAE ogółem w porównaniu do BMT, natomiast w przypadku pacjentów z DBS obserwuje się istotnie wyższe ryzyko wystąpienia SAE oraz upadków i zapańc (Tabela 53, Tabela 54).

W związku z różnicami związanymi ze sposobem podania obu interwencji, nie było możliwości porównania TEAE związanych z podaniem. Poszczególne działania niepożądane zostały przedstawione w rozdziale 5.1.1.4 (Tabela 25, dla FLD/FCD) oraz w aneksie (rozdz.A.3.3, Tabela 78 dla DBS). W przypadku terapii FLD/FCD najczęściej obserwowanym działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, ból oraz zapalenie tkanki łącznej. W przypadku DBS najczęściej obserwowano ból związany z zabiegiem oraz zakażenie rany pooperacyjnej.

Tabela 53.
Zestawienie wyników FLD/FCD oraz DBS w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (RR [95% CI])	
		FLD/FCD vs BMT	DBS vs BMT
TEAE ogółem	12-26	1,36 [1,10; 1,67]	0,99 [0,53; 1,88] ^a
TEAE prowadzące do przerwania terapii	12-26	14,49 [1,97; 106,30]	18,81 [1,10; 322,50]
TEAE związane z leczeniem	12-52	3,14 [1,96; 5,02]	73,00 [4,51; 1180,50]^b
SAE	12-26	1,36 [0,40; 4,61]	3,53 [2,18; 5,72]
	12-52		2,91 [2,13; 3,97]^c
Zgon	12-26	0,30 [0,01; 7,29]	2,81 [0,30; 26,39]
	12-52		2,41 [0,47; 12,31] ^c

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

a) AE bez SAE;

b) W badaniu raportowano wyłącznie SAE;

c) Z uwzględnieniem badania PD SURG – kres interwencji 52 tyg.

Tabela 54.
Zestawienie wyników FLD/FCD oraz DBS w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Zestawienie wyników (RR [95% CI])	
		FLD/FCD vs BMT	DBS vs BMT
Dyskineza	12	1,81 [0,57; 5,74]	0,91 [0,39; 2,11] ^{ab}
Upadki	12	0,45 [0,18; 1,14]	2,95 [1,19; 7,30]^{ac}
Zaparcia	12-26	8,16 [0,45; 148,78]	2,83 [1,36; 5,87]

Wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**.

a) Nie uwzględniano AE o łagodnym nasileniu;

b) Wynik po 26 tyg. (z NCT): **RR = 1,78 [1,13; 2,82]**;

c) Wynik po 26 tyg. (z NCT): **RR = 2,47 [1,59; 3,83]**.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania FLD/FCD, jak również ocenianych komparatorów (LCIG, DBS oraz APO) i poszczególnych składowych analizowanych produktów leczniczych (tj. LD oraz CD) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

FLD/FCD

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania FLD/FCD.

LCIG

Na stronach internetowych FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania LCIG.

Na stronie internetowej URPL oraz EMA odnaleziono jeden alert wydany przez agencję EMA z 2016 roku dotyczący bezpieczeństwa produktu leczniczego LCIG (DuoDopa). Do rozdziału dotyczącego specjalnych środków ostrożności oraz działań niepożądanych dodana została informacja o możliwym wystąpieniu wgłobienia jelita. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie któregokolwiek objawu związanego z powyższymi zdarzeniami [38].

Głęboka stymulacja mózgu (DBS)

Na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHTA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DBS.

Na stronie internetowej FDA w rejestrze MDR (Medical Device Recall) odnaleziono jeden alert z 2020 roku dotyczący procedury implantacji DBS. Zgodnie z nim, wycofano funkcjonalność oprogramowania StealthStation DBS, które wraz z systemem stereotaktycznym NexFrame i systemem obrazowania O-arm zapewniało obrazy mózgu pacjenta, które wykorzystywano przez chirurgów w nawigacji podczas procedury implantacji elektrod DBS. Wycofana funkcjonalność dostarczała niedokładnych danych, co mogło skutkować zagrażającymi życiu pacjenta incydentami. Według stanu na czerwiec

2020 r. zidentyfikowano łącznie 33 zgłoszenia dotyczące tego urządzenia: 22 dotyczyły nieprawidłowego działania, a 11 dotyczyło urazów.[39].

Apomorfina

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania APO w postaci wlewów podskórnych.

VigiBase

Dodatkowo w tabeli poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium ok. 150 państw członkowskich. Dla LD/CD zgłoszono 52 244 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Dla apomorfiny odnaleziono 15 099 rekordów raportujących zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowano epizody dla takich grup jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego (Tabela 55). Ograniczeniem tej analizy jest brak możliwości rozróżnienia w bazie sposobu podawania leków – dane raportowane są łącznie. Dane dotyczące FLD/FCD z powodu niedawnej rejestracji leku są bardzo ograniczone. W chwili obecnej najczęściej obserwuje się infekcje i infestacje (Tabela 55).

Tabela 55.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 31 lipca 2023) [40]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	LD/CD*	APO*	FLD/FCD
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	1974	1976	2020
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	518	159	0
Zaburzenia serca	1524	308	0
Zaburzenia wrodzone, rodzinne, genetyczne	149	16	0
Zaburzenia słuchu i błędnika	351	53	0
Zaburzenia endokrynologiczne	87	4	0
Zaburzenia wzroku/oka	1182	270	0
Zaburzenia żołądkowo jelitowe	10 478	3473	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21 826	6597	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	309	32	0
Zaburzenia układu immunologicznego	317	92	0
Infekcje i infestacje	5738	662	6
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	14 969	1827	0

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Data pierwszego zgłoszenia [rok]	LD/CD*	APO*
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	5704	1525	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3169	202	1
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	8477	864	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1320	53	0
Zaburzenia układu nerwowego	25780	5538	3
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	22	0	0
Problemy z produktem	7934	293	0
Zaburzenia psychiczne	13 578	2657	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2217	171	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	237	45	0
Zaburzenia układu oddechowego	2976	1234	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2694	1257	0
Okoliczności społeczne	1824	115	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	2668	242	0
Zaburzenia naczyniowe	2617	1376	1

*Dane raportowane ze względu na substancję czynną, brak rozdzielania na poszczególne leki.

7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających FLD/FCD w przedmiotowej populacji pacjentów.

8. Wnioski końcowe

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż stosowanie FLD/FCD w porównaniu do BMT wiąże się z istotną poprawą czasu spędzonego w stanie *on* oraz redukcją czasu spędzonego w stanie *off*. Dodatkowo, w grupie leczonych 24-h wlewem FLD/FCD obserwuje się względem wartości wyjściowych klinicznie istotną poprawę jakości snu mierzonej za pomocą skali PDSS-2 oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PDQ-39. Stosowanie FLD/FCD jest ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane, profil bezpieczeństwa odpowiada klasie leku oraz formie podania. Większość zdarzeń niepożądanych dotyczy zdarzeń w miejscu infuzji o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Wyniki badań jednoramiennych potwierdzają pozytywny wpływ terapii na oceniane punkty końcowe u pacjentów z zaawansowaną PD.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FLD/FCD z komparatorami. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera wskazują jednak, iż nie ma istotnych różnic pomiędzy FLD/FCD a LCIG oraz APO w przypadku oceny komplikacji późnego okresu choroby oraz jakości życia pacjentów. Zaobserwowano natomiast istotną przewagę FLD/FCD nad LCIG w poprawie jakości snu pacjentów z zaawansowaną PD, co wynikać może z możliwości zachowania ciągłej 24-godzinnej podaży leku, w porównaniu z 16h terapią LCIG. Danych takich nie udało się pozyskać dla porównania z APO (brak oceny punktu końcowego dot. jakości snu w próbach dla infuzji APO).

Wyniki porównania pośredniego odnoszące się do bezpieczeństwa wskazują na podobny profil bezpieczeństwa FLD/FCD względem LCIG (ta sama klasa leku) oraz APO (ten sam sposób podania leku). Dla wszystkich odnalezionych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLD/FCD a LCIG oraz APO. Porównanie działań niepożądanych związanych z podaniem nie było możliwe w przypadku FLD/FCD oraz LCIG – wiąże się to z różnicami związanymi ze sposobem podania obu interwencji, zaś w przypadku porównania z ciągłą infuzją APO nie odnotowano znaczących różnic. Zarówno w przypadku infuzji FLD/FCD jak i APO obserwowano podobny charakter zdarzeń w miejscu podania. Część pacjentów rezygnuje z tych form terapii ze względu na komplikacje skórne, jednak nie obserwowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w tym zakresie.

W związku z istotnymi różnicami pomiędzy badaniami oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo FLD/FCD oraz DBS, dokonanie porównania pośredniego pomiędzy FLD/FCD a DBS nie było możliwe. Zestawienie wyników wskazuje natomiast, iż obie interwencje są skuteczne w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD, ich stosowanie jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Każda z interwencji cechuje się własnym, dobrze opisanym profilem bezpieczeństwa.

Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej

Punkt końcowy	FLD/FCD vs LCIG	FLD/FCD vs APO	FLD/FCD vs DBS
Metodyka porównania	Bucher	Bucher	Zestawienie naiwne
Skuteczność			
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez	NS	NS	IS vs IS
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez	NS	NS	Bd
Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	NS	NS	IS vs IS
Średnia zmiana w skali PDSS-2 (jakość snu)	FLD/FCD	bd	bd
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D	NS	bd	bd
Średnia zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39	NS	bd	IS vs NS
Bezpieczeństwo			
TEAE ogółem	NS	NS	IS vs NS
TEAE prowadzące do przerwania terapii	NS	NS	IS vs IS
TEAE związane z leczeniem	NS	bd	IS vs IS
Ciężkie TEAE	NS	NS	bd
SAE	NS	NS	NS vs IS
Zgon	ND	ND	NS vs NS

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść FLD/FCD; kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora; NS – wynik nieistotny statystycznie.

9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatorów. Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa dla dwóch komparatorów (LCIG oraz APO) oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną BMT. W przypadku porównania FLD/FCD i DBS, konieczne było przeprowadzenie zestawienia jakościowego, cechującego się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań. Niemniej jednak, przeprowadzone porównanie pośrednie oparto o najlepsze dostępne dowody naukowe.
2. Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana. Niemniej kryteria kwalifikacji badań zostały zbudowane w taki sposób, by zidentyfikować wszystkie dostępne dowody dla interwencji w populacji możliwie zbliżonej do zdefiniowanej kryteriami przedłożonego programu lekowego. Różnice w definicji populacji uznano za niewielkie i nie powinny mieć one wpływu na wnioskowanie końcowe.
3. Wyniki analizy homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu wskazują na pewne rozbieżności w szczególności dotyczące badanej populacji i nasilenia choroby. Z tego względu wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością. Niemniej porównanie pośrednie stanowi aktualnie jedyną możliwość porównania ocenianej interwencji z komparatorami.
4. W wielu odnalezionych publikacjach dla komparatorów nie podano definicji punktu końcowego UPDRS - dla zachowania spójności danych pomiędzy badaniami, w przypadku gdy nie określono wersji skali UPDRS, punkt końcowy nie był prezentowany. Podejście to wydaje się być uzasadnione (ze względu na odmienne podejście do oceny choroby w kolejnych rewizjach narzędzia - nie ma możliwości przeliczenia, czy porównania wyników uzyskanych przy użyciu dwóch różnych wersji UPDRS) przy czym powoduje pominięcie tego punktu końcowego w wielu doniesieniach [35].
5. W przypadku części wyników w badaniu M15-736 ze względu na przyjętą strukturę hierarchicznego testowania drugorzędowych punktów końcowych, nie można stwierdzić istotności statystycznej dla porównania FLD/FCD vs BMT. Niemniej jednak, do porównania pośredniego użyto najlepsze dostępne dowody naukowe i wyniki.
6. Badania RCT przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (12 tyg.). Okres interwencji był zgodny w przypadku FLD/FCD oraz większości komparatorów (LCIG i APO), dlatego też wydaje się być wystarczający i stwarza możliwość dokonania porównania pośredniego.
7. Nie odnaleziono żadnych badań typu RWD oraz opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji.
8. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników.

10. Dyskusja

Choroba Parkinsona to postępujące zaburzenie neurodegeneracyjne, którego objawy obejmują spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe oraz zaburzenia chodu i postawy. Niektóre z późnych objawów PD wiążą się także z wieloletnim leczeniem i zmieniającą się odpowiedzią pacjenta na terapię. Choroba ta prowadzi do niepełnosprawności a w jej przebiegu bardzo często dochodzi także do rozwoju zaburzeń pozaruchowych (np. depresja, demencja) [41–43].

Terapia PD opiera się wyłącznie na leczeniu objawowym, łagodzącym objawy choroby i minimalizującym działania niepożądane farmakoterapii [41]. Głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych) [44]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania doustnej terapii złożonej zaleca się stosowanie DBS, APO w postaci ciągłych infuzji podskórnych lub dojelitowych wlewów LD/CD (LCIG).

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego FLD/FCD, tj. proleków LD/CD, podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią PD, u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie doustne nie przyniosło zadowalających efektów. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w docelowej populacji komparatorami będą APO w podaniu podskórnym (infuzja ciągła), LCIG oraz DBS.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że terapia z wykorzystaniem FLD/FCD należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności wśród pacjentów z zaawansowaną PD. Analizowana interwencja jest skuteczniejsza od BMT oraz porównywalnie skuteczna do LCIG i APO w odniesieniu do czasu spędzonego w stanie *on* oraz czasu spędzonego w stanie *off*. Punkty te są kluczowe w ocenie skuteczności terapii pacjentów z zaawansowaną PD zgodnie z dokumentem EMA dotyczącym projektowania badań w chorobie Parkinsona [45]. Ponadto, wyniki niniejszej analizy wskazują na klinicznie istotną poprawę jakości snu [36] pacjentów przyjmujących FLD/FCD w 24-h wlewie (względem wartości wyjściowych). Istotnie lepsze wyniki w tym zakresie obserwowano także w porównaniu do LCIG (w przypadku pozostałych komparatorów porównanie nie było możliwe). Należy mieć tu na uwadze, że większość terapii przeciw PD podawana jest w godzinach czuwania, co stwarza lukę w leczeniu, w szczególności w przypadku pacjentów, u których nadal występują objawy nocne. Przy aktualnie stosowanych terapiach pacjenci muszą zdecydować, czy nie leczyć nocnych objawów, czy przerywać nocny sen w celu przyjęcia leków. Obie strategie negatywnie oddziałują na czas i jakość odpoczynku pacjenta. Możliwość zastosowania FLD/FCD w postaci 24-godzinnej

wlewu podskórnego zapewnia pacjentom spokojniejszy sen oraz zmniejsza obciążenie terapią. Ze względu na brak podobnych danych w badaniach dla ciągłej infuzji APO, nie ma możliwości porównania tych dwóch interwencji, jednak zgodnie z ChPL dla APO nie zaleca się 24-godzinnego wlewu, co prawdopodobnie i w tym przypadku może negatywnie oddziaływać na czas odpoczynku pacjentów. Możliwość prowadzenia stałej infuzji podskórnej FLD/FCD wydaje się być w tym zakresie opcją preferowaną i być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów [46].

Sposób podania analizowanej interwencji wpisuje się również w koncepcję ciągłej stymulacji dopaminergicznej (CDS, ang. *continuous dopaminergic stimulation*). Koncepcja ta sugeruje, że utrzymanie stabilnego poziomu dopaminy w receptorach wymagane jest do uzyskania/utrzymania optymalnej sprawności motorycznej w umiarkowanej do ciężkiej PD [47]. Wyniki badań dla terapii infuzyjnych potwierdzają tę tezę i wskazują, że prawie stałe stężenie lewodopy we krwi jest ważne w leczeniu zaawansowanej PD z fluktuacjami ruchowymi [48–50].

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują natomiast, iż stosowanie FLD/FCD jest ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane. Chociaż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu infuzji była większa w grupie otrzymującej FLD/FCD w porównaniu do BMT, była ona podobna do częstości obserwowanej w przypadku innych leków podawanych podskórną [33, 51]. Przerwanie terapii z powodu AE w grupie pacjentów przyjmujących FLD/FCD związane było przede wszystkim z zdarzeniami w miejscu infuzji (w tym zapalenie tkanki łącznej, krwawienie, obrzęk i siniaki). Istnieje jednak wysokie prawdopodobieństwo, iż można ograniczyć częstość występowania tych zdarzeń włączając do leczenia opiekę dermatologiczną. Aktualnie ma to już zastosowanie w ramach PrL B.90 w przypadku stosowania APO i zostało również zaproponowane dla FLD/FCD.

Wśród pacjentów przyjmujących terapię FLD/FCD zaobserwowano również wyższe ryzyko wystąpienia halucynacji lub psychozy w porównaniu do BMT. Należy przy tym pamiętać, że halucynacje i psychozy występują nawet u 40% pacjentów z PD i związane są z wiekiem, dłuższym czasem trwania choroby oraz przyjmowanym leczeniem [52, 53]. Chociaż przyczyna większej częstości występowania halucynacji lub psychoz w grupie otrzymującej FLD/FCD nie jest do końca jasna, należy wziąć pod uwagę, iż 24-godzinny wlew może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, na co wskazują również wyniki badań nad 24-godzinnym wlewem APO [54]. Zdarzeniom tym można częściowo zapobiec poprzez staranną selekcję kandydatów do leczenia i konserwatywne dawkowanie, co możliwe będzie, gdy dostęp do terapii będzie regulowany zapisami programu lekowego [46].

W kontekście dyskusji na temat refundacji FLD/FCD nie można pominąć istotnego aspektu uproszczenia procesu terapeutycznego. Terapia FLD/FCD wyróżnia się mniejszą inwazyjnością w porównaniu do metod takich jak LCIG i DBS. Dzięki temu pacjenci nie są narażeni na skomplikowane procedury operacyjne, a opieka po zabiegu jest znacznie mniej złożona. W efekcie może to przyczynić się do zwiększenia dostępności zaawansowanych metod leczenia dla szerszej grupy pacjentów. Ponadto, prostsza opieka pozabiegowa oraz większa łatwość w codziennym

użytkowaniu pompy potencjalnie umożliwi lekarzom skuteczniejszą opiekę nad większą liczbą pacjentów, co zwiększy dostępność zaawansowanej terapii dla tej grupy chorych [46].

Podsumowując, terapia FLD/FCD stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD, u których dotychczasowa terapia doustna nie przyniosła zadowalających efektów, zapewniając zwiększenie czasu w stanie *on* oraz redukcję czasu w stanie *off*. Wprowadzenie nowego produktu do refundacji spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z zaawansowaną postacią choroby.

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (23.11.2021).
2. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytocznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
6. Kern D, Dashtipour K, Aldred J, Kimber T, Iansek R, Kukreja P, Bergmann L, Fisseha N, Gupta R, Talapala S, Jeong A, Fung V, Lepetit V. (2023) Safety of Foslevodopa/Foskarbidopa During Optimization and Maintenance Treatment: Post Hoc Analysis of a Phase 3 Trial (S32.004). *Neurology* 100(17 Supplement 2):
7. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, Kimber TE, Klos K, Litvan I, O'Neill D, Robieson WZ, Spindler MA, Standaert DG, Talapala S, Vaou EO, i in. (2022) Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foskarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 21(12):1099–1109.
8. AbbVie. (2022) A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of ABBV-951 to Oral Carbidopa/Levodopa in Advanced Parkinson's Disease Patients. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380142> (16.2.2023).
9. AbbVie Inc. (2021) M15-736 Clinical Study Report - materiały od klienta. (25.4.2023).
10. AbbVie. (2022) A 52-Week, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Safety and Tolerability of 24-hour Daily Exposure of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 in Subjects With Parkinson's Disease. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781167> (16.2.2023).
11. AbbVie Inc. (2021) M15-741 Clinical Study Report - materiały od klienta. (8.5.2023).
12. Aldred J, Amelin A, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell S, Danielsen E, Freire Alvarez E, Gandor F, Jia J, Kimber T, i in. (2022) Continuous Subcutaneous Foslevodopa/ qFoskarbidopa in Advanced Parkinson's Disease: Results From a 12-Month Phase 3 Study. *European Journal of Neurology* 29(Suppl 1):178–179.
13. Chaudhuri KR, Facheris M, Bergmans B, Bergquist F, Boon A, Criswell S, Jia J, Kukreja P, Mukai Y, Spiegel A, Zhang Z, Bergmann L, Pahwa R. (2022) Sleep and Efficacy Endpoint Correlations After 6 Months of Subcutaneous Foslevodopa/Foskarbidopa in Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology* 29:309–310.
14. Isaacson S, Di Lorenzo G, Facheris M, Fung V, Henriksen T, Ikenaka K, Jia J, Kern D, Kukreja P, Santos Garcia D, Spiegel A, Zhang Z, Bergmann L, Carroll C. (2022) Subcutaneous Foslevodopa/Foskarbidopa in Parkinson's Disease: Results by Age, Disease Duration, and Baseline off time. *European Journal of Neurology* 29:444–445.
15. Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell SR, Danielsen EH, Gandor F, Jia J, Kimber TE, i in. (2023) Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foskarbidopa in Parkinson's Disease: Safety and Efficacy Results From a 12-Month, Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Study. *Neurol Ther* 12(6):1937–1958.
16. Robieson W, Zheng H, Locke C, Rosebraugh M, Fecheris M. (2020) Efficacy of continuous subcutaneous infusion of ABBV-951 on early morning symptoms in advanced Parkinson's disease patients from a phase 1b study. (12.5.2023).

17. Stodmann S, Rosebraugh M, Robieson W, Facheris M. (2020) Daily Time-Course of Efficacy of Continuous Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/foskarbidopa in Advanced Parkinson Disease Patients from a Phase 1b Study. (12.5.2023).
18. AbbVie. A Study in Subjects With Parkinson's Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Titration and Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 in an Outpatient Environment. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03374917> (12.5.2023).
19. Shprecher D, Criswell S, Pavasia N, Pahwa R, Locke C, Robieson W, Facheris M. (2019) Safety and Tolerability During a 4-Week Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951, a New Drug Formulation for the Treatment of Parkinson's Disease: Final Results of a Phase 1b Study. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*.
20. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, i in. (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 13(2):141–149.
21. NCT00357994 Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00357994?term=NCT00357994&draw=2&rank=1> (24.11.2021).
22. NCT00660387 Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660387?term=NCT00660387&draw=2&rank=1> (24.11.2021).
23. Freire-Alvarez E, Kurča E, Lopez Manzanares L, Pekkonen E, Spanaki C, Vanni P, Liu Y, Sánchez-Soliño O, Barbato LM. (2021) Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Reduces Dyskinesia in Parkinson's Disease in a Randomized Trial. *Mov Disord* 36(11):2615–2623.
24. AbbVie. (2020) An Open-label, Randomized 12 Week Study Comparing Efficacy of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel/Carbidopa-Levodopa Enteral Suspension and Optimized Medical Treatment on Dyskinesia in Subjects With Advanced Parkinson's Disease DYSCOVER (DYSkinesia COmparative InterventioNal Trial on Duodopa VERsus Oral Medication). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799381> (17.2.2023).
25. Chung SJ, Calopa M, Ceravolo MG, Tambasco N, Antonini A, Chaudhuri KR, Robieson WZ, Sánchez-Soliño O, Zadikoff C, Jin M, Barbato LM. (2022) Effects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Compared with Optimized Medical Treatment on Nonmotor Symptoms in Advanced Parkinson's Disease: INSIGHTS Study. *Parkinsons Dis* 2022:1216975.
26. AbbVie. (2022) An Open-label, Randomized 26-Week Study Comparing Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) Therapy to Optimized Medical Treatment (OMT) on Non-Motor Symptoms (NMS) in Subjects With Advanced Parkinson's Disease - INSIGHTS Study. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02549092> (20.2.2023).
27. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, i in. (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(1):63–73.
28. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Weaver FM, Stern M, Follett K, Reda D, CSP-468 Study Group. (2015) Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(6):622–629.
29. US Department of Veterans Affairs. (2014) CSP #468 Phase I - A Comparison of Best Medical Therapy and Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus for the Treatment of Parkinson's Disease. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00056563> (20.2.2023).
30. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K, PD SURG Collaborative Group. (2010) Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 9(6):581–591.
31. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, i in. (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355(9):896–908.
32. German Parkinson Study Group (GPS). (2006) Randomized, Multicenter, Prospective, Parallel-Group Study of the Effect of Deep Brain Stimulation (Subthalamic Nucleus) on Quality of Life and Motor Complications in Patients With Advanced Parkinson's Disease Compared With Best Medical Treatment. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00196911> (20.2.2023).
33. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, Laar T van, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A. (2018) Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 17(9):749–759.

34. Britannia Pharmaceuticals Ltd. (2019) Multicentre, 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. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006121) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006121> (20.2.2023).
35. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* 19(9):1020–1028.
36. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Karádi K, Kovács M, Makkos A, Faludi B, Kovács N. (2015) Minimal Clinically Important Difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version. *Parkinsons Dis* 2015:970534.
37. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, Komoly S, Karádi K, Kovács N. (2017) Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? *Neuroepidemiology* 48(1–2):1–8.
38. URPL. Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Posiedzenie PRAC w dniach 8–11 lutego 2016 r. (duodopa). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-february-2016_pl.pdf.
39. FDA. Medtronic recalls StealthStation auto-registration feature due to inaccuracies during deep brain stimulation (DBS) procedures. Dostęp: <https://public4.pagefreezer.com/content/FDA/12-01-2022T02:57/https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/medtronic-recalls-stealthstation-auto-registration-feature-due-inaccuracies-during-deep-brain>.
40. WHO. WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase). Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/>.
41. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika*. Kraków 2021.
42. NICE. (2017) Parkinson's disease in adults: diagnosis and management Full Guideline. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061> (16.11.2021).
43. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, i in. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* 30(12):1591–1601.
44. Bogucki A, Sławek J, Boczarska-Jedynak M. (2014) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 10(1):15–22.
45. EMA. (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-parkinsons-disease_en-0.pdf (27.6.2023).
46. CADTH. (2023) Reimbursement Review foslevodopa foskarbidopa. Dostęp: <https://www.cadth.ca/foslevodopa-foskarbidopa> (25.7.2023).
47. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. (2006) Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 5(8):677–687.
48. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. (1975) On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 25(12):1144–1148.
49. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius S-M. (2003) Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 26(3):156–163.
50. Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, Nyholm D. (2008) Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol. Scand.* 118(6):379–386.
51. Jick SS, Oleske DM, Persson R, Zamudio J, Facheris MF. (2021) Epidemiology of skin event rates among users of pumps for the subcutaneous administration of drugs for chronic conditions. *Curr Med Res Opin* 37(9):1563–1571.
52. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 18(7):435–450.
53. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. (2000) Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123 (Pt 4):733–745.
54. Pietz K, Hagell P, Odin P. (1998) Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up -- Pietz et al. 65 (5): 709 -- Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:709–716.

12. Spis tabel

Tabela 1.	Definiowanie problemu decyzyjnego	12
Tabela 2.	Lista badań włączonych do analizy	24
Tabela 3.	Skrócona charakterystyka badań dla FLD/FCD	29
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla FLD/FCD	29
Tabela 5.	Skrócona charakterystyka badań dla LCIG	33
Tabela 6.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla LCIG	33
Tabela 7.	Skrócona charakterystyka badań dla APO	35
Tabela 8.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla APO	35
Tabela 9.	Skrócona charakterystyka badań dla DBS	38
Tabela 10.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla DBS	38
Tabela 11.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka	40
Tabela 12.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów	42
Tabela 13.	Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	43
Tabela 14.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	44
Tabela 15.	Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną badań uwzględnionych w analizie	45
Tabela 16.	Komplikacje późnego okresu choroby dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]	46
Tabela 17.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez dla porównania FLD/FCD vs BMT w podgrupach względem wieku, czasu trwania PD, stosowania ARD oraz daki leku w badaniu M15-736 [8]	47
Tabela 18.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez dla porównania FLD/FCD vs BMT w podgrupach w badaniu M15-736 [8]	48
Tabela 19.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> dla porównania FLD/FCD vs BMT w podgrupach w badaniu M15-736 [8]	48
Tabela 20.	Średnia zmiana nasilenia choroby w skali MDS-UPDRS dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7, 9]	49
Tabela 21.	Zmiana jakości snu mierzona za pomocą kwestionariusza PDSS-2 dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]	49
Tabela 22.	Zmiana jakości życia pacjentów dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7]	50
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]	51
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]	51
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) związane z podaniem dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]	51
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania FLD/FCD vs BMT na podstawie badania M15-736 [7]	52
Tabela 27.	Analiza post-hoc oceniająca częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie fazy dostosowania dawki oraz fazy leczenia w badaniu M15-736 wśród pacjentów przyjmujących FLD/FCD [6]	52
Tabela 28.	Komplikacje późnego okresu choroby u dorosłych pacjentów z pacjentów z PD w badaniach jednoramiennych	53
Tabela 29.	Komplikacje późnego okresu choroby u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-739 [17]	53
Tabela 30.	Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez pacjentów z PD w podgrupach w badaniu M15-741 [14]	53

Tabela 31.	Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez u dorosłych pacjentów z PD w podgrupach w badaniu M15-741 [14]	54
Tabela 32.	Średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [14]	54
Tabela 33.	Średnia zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą MDS-UPDRS II u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [15]	55
Tabela 34.	Średnia zmiana jakości snu oceniana za pomocą kwestionariusza PDSS-2, u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [11, 13, 15]	55
Tabela 35.	Średnia zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L oraz PDQ-39, u dorosłych pacjentów z PD w badaniu M15-741 [11, 13, 15]	56
Tabela 36.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem u dorosłych pacjentów z PD stosujących terapię FLD/FCD w badaniach M15-741 [15] oraz M15-739 [19]	56
Tabela 37.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) specjalnego zainteresowania u dorosłych pacjentów z PD stosujących FLD/FCD w badaniu M15-741 [15] oraz M15-739 [19]	57
Tabela 38.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) związane z podaniem występujące u pacjentów z PD stosujących terapię FLD/FCD w badaniu M15-741 [15]	57
Tabela 39.	Zarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe występujące u pacjentów z PD przyjmujących terapię FLD/FCD w badaniu M15-741 [11, 12, 15]	57
Tabela 40.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby	58
Tabela 41.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do jakości snu pacjentów	59
Tabela 42.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do jakości życia	59
Tabela 43.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	59
Tabela 44.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs LCIG w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych	60
Tabela 45.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby	60
Tabela 46.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby	61
Tabela 47.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	61
Tabela 48.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do AE specjalnego zainteresowania	61
Tabela 49.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z procedurą	62
Tabela 50.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs APO w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych	62
Tabela 51.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs DBS w odniesieniu do komplikacji późnego okresu choroby	62
Tabela 52.	Wyniki porównania pośredniego FLD/FCD vs DBS w odniesieniu do jakości życia	63
Tabela 53.	Zestawienie wyników FLD/FCD oraz DBS w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem	63
Tabela 54.	Zestawienie wyników FLD/FCD oraz DBS w odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych	64
Tabela 55.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 31 lipca 2023) [40]	66
Tabela 56.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej	70
Tabela 57.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez dla porównania LICG vs BMT	82
Tabela 58.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez dla porównania LICG vs BMT	82
Tabela 59.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> dla porównania LICG vs BMT	83
Tabela 60.	Zmiana jakości snu mierzona za pomocą kwestionariusza PDSS-2 dla porównania LCIG vs BMT	83
Tabela 61.	Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla porównania LCIG vs BMT	83

Tabela 62.	Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 dla porównania LCIG vs BMT	83
Tabela 63.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania LCIG vs BMT	84
Tabela 64.	Zdarzenia niepożądane szczegółowe dla porównania LCIG vs BMT	84
Tabela 65.	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem dla porównania LCIG vs BMT	85
Tabela 66.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez dla porównania APO vs BMT	86
Tabela 67.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez dyskinez dla porównania APO vs BMT	86
Tabela 68.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> dla porównania APO vs BMT	86
Tabela 69.	Zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą skali MDS-UPDRS dla porównania APO vs BMT	87
Tabela 70.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania APO vs PLC+BMT	87
Tabela 71.	Zdarzenia niepożądane szczegółowe dla porównania APO vs BMT	87
Tabela 72.	Zdarzenia niepożądane związane z procedurą dla porównania APO vs BMT	88
Tabela 73.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> bez problematycznych dyskinez dla porównania LICG vs BMT	88
Tabela 74.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> dla porównania DBS vs BMT	88
Tabela 75.	Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 dla porównania DBS vs BMT	89
Tabela 76.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DBS vs BMT	89
Tabela 77.	Zdarzenia niepożądane szczegółowe dla porównania DBS vs BMT	90
Tabela 78.	Zdarzenia niepożądane związane z podaniem dla porównania DBS vs BMT	91
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)	92
Tabela 80.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	93
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane	93
Tabela 82.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	96
Tabela 83.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania M15-736 na podstawie Cochrane Handbook	136
Tabela 84.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Olanow 2014 na podstawie Cochrane Handbook	139
Tabela 85.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DYSCOVER na podstawie Cochrane Handbook	142
Tabela 86.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania INSIGHTS na podstawie Cochrane Handbook	145
Tabela 87.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Weaver 2009 na podstawie Cochrane Handbook	148
Tabela 88.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PD SURG na podstawie Cochrane Handbook	150
Tabela 89.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Deuschl 2006 na podstawie Cochrane Handbook	153
Tabela 90.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TOLEDO na podstawie Cochrane Handbook	156
Tabela 91.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	158
Tabela 92.	Definicje punktów końcowych	159
Tabela 93.	Badania kliniczne w toku	161
Tabela 94.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	162
Tabela 95.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	163
Tabela 96.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	167
Tabela 97.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	167
Tabela 98.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II	170
Tabela 99.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	173
Tabela 100.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	173

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	23
Rysunek 2. Schemat badania M15-736	27
Rysunek 3. Schemat badania M15-741	28
Rysunek 4. Schemat badania Olanow 2014	31
Rysunek 5. Schemat badania DYSCOVER	32
Rysunek 6. Schemat badania INSIGHT	33
Rysunek 7. Schemat badania TOLEDO	35
Rysunek 8. Komplikacje późnego okresu choroby w różnych punktach czasowych dla porównania FLD/FCD vs BMT w badaniu M15-736 [7].....	47

Aneks A. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

A.1. Wyniki porównania LCIG vs BMT

A.1.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Tabela 57.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p/TH ^a
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
Olanow 2016	12	35	4,11 (0,75)	31	2,24 (0,76)	1,86 [0,56; 3,17]	0,0059
DYSCOVER	12	25	3,15 (0,69)	28	-0,12 (0,63)	3,27 [1,71; 4,83]	0,0001
Metaanaliza	12	60	nd	59	nd	WMD = 2,66 [1,28; 4,04]	p=0,324 I ² =0%

Wyniki przedstawiono w h/dobę

a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 58.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p/TH ^a
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
Olanow 2016	12	35	3,37 (1,04)	31	1,09 (1,05)	2,28 [0,47; 4,09]	0,0142
DYSCOVER	12	25	3,42 (0,99)	28	0,73 (0,88)	2,69 [0,42; 4,96]	0,0212
Metaanaliza	12	60	nd	59	nd	WMD = 2,51 [0,57; 4,44]	p=0,83 I ² =0%

Wyniki przedstawiono w h/dobę

a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 59.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p/TH ^a
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
Olanow 2016	12	35	-4,04 (0,65)	31	-2,14 (0,66)	-1,91 [-3,05; -0,76]	0,0015
DYSCOVER	12	25	-2,17 (0,53)	28	0,18 (0,49)	-2,35 [-3,51; -1,19]	0,0002
Metaanaliza	12	60	nd	59	nd	-2,18 [-3,30; -1,06]	p=0,702 I ² =0%

Wyniki przedstawiono w h/dobę

a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

A.1.2. Jakość snu

Tabela 60.
Zmiana jakości snu mierzona za pomocą kwestionariusza PDSS-2 dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
INSIGHT	12	38	-8,97 (1,73) ^a	40	-11,13 (1,51) ^a	2,16 [-2,34; 6,66] ^b	bd

a) Dane odczytane z wykresu;

b) Obliczenia własne.

A.1.3. Jakość życia

Tabela 61.
Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
Olanow 2014	12	35	0,05 (0,04)	31	-0,02 (0,04)	0,07 [-0,01; 0,15]	0,067

Tabela 62.
Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM (SE)	TD [95% CI]	
Olanow 2014	12	35	-10,9 (3,3)	31	-3,9 (3,2)	-7,0 [-12,6; -1,4]	0,0155

A.1.4. Profil bezpieczeństwa

Tabela 63.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG	BMT	LCIG vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
AE ogółem						
Olanow 2014	12	35/37 (95,0)	34/34 (100)	0,95 [0,86; 1,04]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]	bd
DYSCOVER	12	18/28 (64,3)	9/33 (27,3)	2,36 [1,27; 4,39]	NNH = 2 [1; 7]	bd
Metaanaliza	12	53/65 (81,5)	43/67 (64,2)	1,47 [0,26; 8,47]	RD = 0,15 [-0,44; 0,74]	p<0,0001 I ² =96,8%
AE prowadzące do przerwania terapii						
Olanow 2014	12	1/37 (2,7)	2/34 (5,9)	0,46 [0,04; 4,84]	RD = -0,03 [-0,13; 0,06]	bd
DYSCOVER	12	2/28 (7,1)	0/33 (0)	5,86 [0,29; 117,23]	RD = 0,07 [-0,04; 0,18]	bd
Metaanaliza	12	3/65 (4,6)	2/67 (3,0)	1,44 [0,31; 6,74]	RD = 0,02 [-0,06; 0,09]	p=0,186 I ² =42,8%
AE związane z leczeniem						
DYSCOVER	12	8/28 (28,6)	3/33 (9,1)	3,14 [0,92; 10,73]	NNH = 5 [2; 1179]	bd
Ciężkie AE						
DYSCOVER	12	1/28 (3,6)	0/33 (0)	3,52 [0,15; 83,07]	RD = 0,04 [-0,05; 0,13]	bd
SAE						
Olanow 2014	12	5/37 (14,0)	7/34 (21,0)	0,66 [0,23; 1,87]	RD = -0,07 [-0,25; 0,10]	bd
DYSCOVER	12	2/28 (7,1)	0/33 (0)	5,86 [0,29; 117,23]	RD = 0,07 [-0,04; 0,18]	bd
Metaanaliza	12	7/65 (10,8)	7/67 (10,4)	0,97 [0,38; 2,43]	RD = -0,01 [-0,11; 0,10]	p=0,167 I ² =47,7%
Zgon						
Olanow 2014	12	0/37 (0)	0/34 (0)	ND	ND	bd
DYSCOVER	12	0/28 (0)	0/33 (0)	ND	ND	bd

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 64.
Zdarzenia niepożądane szczegółowe dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG	BMT	LCIG vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Bezszenność						
Olanow 2014	12	4/37 (11,0)	4/34 (12,0)	0,92 [0,25; 3,39]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Depresja						
Olanow 2014	12	4/37 (11,0)	1/34 (3,0)	3,68 [0,43; 31,28]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd
DYSCOVER	12	2/28 (7,1)	1/33 (3,0)	2,36 [0,23; 24,64]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]	bd
Metaanaliza	12	6/65 (9,2)	2/67 (3,0)	3,06 [0,63; 14,81]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	p=0,783 I ² =0%

Badanie	OI [tyg.]	LCIG	BMT	LCIG vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Dyskineza						
Olanow 2014	12	5/37 (14,0)	4/34 (12,0)	1,15 [0,34; 3,93]	RD = 0,02 [-0,14; 0,07]	bd
Nasilenie PD						
Olanow 2014	12	0/37 (0)	1/34 (2,9)	0,31 [0,01; 7,29]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]	bd
DYSCOVER	12	1/28 (3,6)	2/33 (6,1)	0,59 [0,06; 6,16]	RD = -0,02 [-0,13; 0,08]	bd
Metaanaliza	12	1/65 (1,5)	3/67 (4,5)	0,46 [0,07; 2,97]	RD = -0,03 [-0,09; 0,04]	p=0,745 I ² =0%
Niedociśnienie ortostatyczne						
Olanow 2014	12	5/37 (14,0)	8/34 (24,0)	0,57 [0,21; 1,59]	RD = -0,10 [-0,28; 0,08]	bd
Niepokój						
Olanow 2014	12	3/37 (8,1)	1/34 (2,9)	2,76 [0,30; 25,25]	RD = 0,05 [-0,05; 0,16]	bd
DYSCOVER	12	2/28 (7,1)	0/33 (0)	5,86 [0,29; 117,23]	RD = 0,07 [-0,04; 0,18]	bd
Metaanaliza	12	5/65 (7,7)	1/67 (1,5)	3,71 [0,64; 21,48]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	p=0,690 I ² =0%
Nudności						
Olanow 2014	12	11/37 (30,0)	7/34 (21,0)	1,44 [0,63; 3,30]	RD = 0,09 [-0,11; 0,29]	bd
Omamy						
Olanow 2014	12	1/37 (2,7)	0/34 (0)	2,76 [0,12; 65,62]	RD = 0,03 [-0,05; 0,10]	bd
Upadki						
Olanow 2014	12	4/37 (11,0)	4/34 (12,0)	0,92 [0,25; 3,39]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
DYSCOVER	12	5/28 (17,9)	2/33 (6,1)	2,95 [0,62; 14,03]	RD = 0,12 [-0,05; 0,28]	bd
Metaanaliza	12	9/65 (13,8)	6/67 (9,0)	1,54 [0,59; 4,03]	RD = 0,05 [-0,06; 0,16]	p=0,261 I ² =20,9%
Zaparcia						
Olanow 2014	12	8/37 (22,0)	7/34 (21,0)	1,05 [0,43; 2,59]	RD = 0,01 [-0,18; 0,20]	bd
Zawroty głowy						
Olanow 2014	12	3/37 (8,1)	2/34 (5,9)	1,38 [0,24; 7,76]	RD = 0,02 [-0,10; 0,14]	bd

a) Obliczenia własne.

Tabela 65.
Zdarzenia niepożądane związane z podaniem dla porównania LCIG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG	BMT	LCIG vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Ból związany z zabiegiem						
Olanow 2014	12	11/37 (30,0)	12/34 (35,0)	0,84 [0,43; 1,65]	RD = -0,06 [-0,27; 0,16]	bd
DYSCOVER	12	3/28 (10,7)	0/33 (0)	8,21 [0,44; 152,39]	RD = 0,11 [-0,02; 0,23]	bd
Metaanaliza	12	14/65 (21,5)	12/67 (17,9)	1,73 [0,20; 15,14]	RD = 0,04 [-0,14; 0,23]	p=0,119 I ² =58,9%

Badanie	OI [tyg.]	LCIG	BMT	LCIG vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Powikłania związane z urządzeniem						
Olanow 2014	12	34/37 (92,0)	29/34 (85,0)	1,08 [0,91; 1,28]	RD = 0,07 [-0,08; 0,21]	bd
Rumień w miejscu nacięcia						
Olanow 2014	12	7/37 (19,0)	4/34 (12,0)	1,61 [0,52; 5,01]	RD = 0,07 [-0,09; 0,24]	bd
Zakażenie rany pooperacyjnej						
Olanow 2014	12	4/37 (11,0)	8/34 (24,0)	0,46 [0,15; 1,39]	RD = -0,13 [-0,30; 0,05]	bd

A.2. Wyniki porównania APO vs PLC+BMT

A.2.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Tabela 66.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez dla porównania APO vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	APO		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)	TD [95% CI]	
TOLEDO	12	53	2,77 (3,26)	53	0,80 (2,93)	1,97 [0,69; 3,24]	0,0008

Wyniki przedstawiono w h/dobę

Tabela 67.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez dla porównania APO vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	APO		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)	MD [95% CI]	
TOLEDO	12	53	3,05 (2,05) ^a	53	1,05 (1,10) ^a	2,00 [1,37; 2,63] ^b	bd

Wyniki przedstawiono w h/dobę.

a) Dane odczytane z wykresu;

b) Obliczenia własne.

Tabela 68.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* dla porównania APO vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)	TD [95% CI]	
TOLEDO	12	53	-2,47 (3,70)	53	-0,58 (2,80)	-1,89 [-3,16; -0,62]	0,0025

Wyniki przedstawiono w h/dobę

A.2.2. Zmiana nasilenia choroby (MDS-UPDRS)

Tabela 69.

Zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą skali MDS-UPDRS dla porównania APO vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	LCIG		BMT		Porównanie	p
		N	Zmiana vs baseline średnia (SD)	N	Zmiana vs baseline Średnia (SD)	TD [95% CI]	
TOLEDO	12	53	-3,42 (11,69)	53	-0,89 (9,73)	--2,52 [-7,53; 2,48]	0,4642

A.2.3. Profil bezpieczeństwa

Tabela 70.

Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania APO vs PLC+BMT

Badanie	OI [tyg.]	APO	PLC+BMT	APO vs PLC+BMT		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	
AE ogółem						
TOLEDO	12	50/54 (93,0)	30/53 (57,0)	1,64 [1,28; 2,10]	NNH = 2 [1; 4]	bd
AE prowadzące do przerwania terapii						
TOLEDO	12	6/54 (11,0)	0/53 (0)	12,76 [0,74; 221,06]	NNH = 9 [4; 49]	bd
Ciężkie AE						
TOLEDO	12	8/54 (15)	2/53 (4,0)	3,93 [0,87; 17,64]	NNH = 9 [4; 375]	bd
SAE						
TOLEDO	12	5/54 (9,0)	2/53 (4,0)	2,45 [0,50; 12,10]	RD = 0,05 [-0,04; 0,15]	bd
Zgon						
TOLEDO	12	0/54 (0)	0/53 (0)	ND	ND	bd

a) Obliczenia własne.

Tabela 71.

Zdarzenia niepożądane szczegółowe dla porównania APO vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	APO	PLC+BMT	APO vs PLC+BMT		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	
Bezsennaść						
TOLEDO	12	6/54 (11,0)	1/53 (2,0)	5,89 [0,73; 47,27]	NNH = 10 [5; 1302]	bd
Dyskineza						
TOLEDO	12	8/54 (15,0)	0/53 (0)	16,69 [0,99; 282,08]	NNH = 6 [4; 21]	bd
Nudności						
TOLEDO	12	12/54 (22,0)	5/53 (9,0)	2,36 [0,89; 6,23]	RD = 0,13 [-0,01; 0,26]	bd

a) Obliczenia własne.

Tabela 72.
Zdarzenia niepożądane związane z procedurą dla porównania APO vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	APO		PLC+BMT		APO vs PLC+BMT		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/NNH/RD [95% CI] ^a			
Guzek w miejscu infuzji								
TOLEDO	12	24/54 (44,0)	0/53 (0)	48,11 [3,00; 771,34]	NNH 2 [1; 3]			bd
Zdarzenie w miejscu infuzji								
TOLEDO	12	32/54 (59,0)	8/53 (15,0)	3,93 [2,00; 7,72]	NNH = 2 [1; 3]			bd
Rumień w miejscu infuzji								
TOLEDO	12	9/54 (17,0)	2/53 (4,0)	4,42 [1,001; 19,49]	NNH = 7 [4; 58]			bd

a) Obliczenia własne.

A.3. Wyniki porównania DBS vs BMT

A.3.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Tabela 73.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez problematycznych dyskinez dla porównania LICG vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	DBS		BMT		Porównanie		p
		N	Zmiana vs baseline MD [95% CI]	N	Zmiana vs baseline MD [95% CI]	MD [95% CI]		
Weaver 2009	26	121	4,6 [3,8; 5,3]	134	0 [-0,5; 0,5]	4,5 [3,7; 5,4]		<0,001

Wyniki przedstawiono w h/dobę

Tabela 74.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *off* dla porównania DBS vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	DBS		BMT		Porównanie		p
		N	Zmiana vs baseline MD [95% CI]	N	Zmiana vs baseline MD [95% CI]	MD [95% CI]		
Weaver 2009	26	121	-2,4 [-3,1; -1,8]	134	0 [-0,4; 0,5]	-2,5 [-1,7; -3,2]		<0,001

Wyniki przedstawiono w h/dobę

A.3.2. Jakość życia

Tabela 75.
Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 dla porównania DBS vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	DBS		BMT		Porównanie MD [95% CI]	p/TH ^a
		N	Zmiana vs baseline średnia (SD)	N	Zmiana vs baseline Średnia (SD)		
Weaver 2009	26	121	-7,7 [-9,7; -5,6] ^b	134	0,4 [-1,0; 1,8] ^b	-8,1 [-10,5; -5,6]	<0,001
Deuschl 2006	26	71	9,5 (15,3)	73	-0,2 (11,2)	9,70 [5,31; 14,09] ^c	0,02
Metaanaliza	26	192	nd	207	nd	0,70 [-16,74; 18,15]	p<0,001 I ² =98%
PD SURG	52	160	-5,0 (14,1)	150	-0,3 (11,1)	-4,7 [-7,6; -1,8]	0,001
Metaanaliza (z uwzględnieniem PD-SURG)	26-52	352	nd	357	nd	-1,22 [-10,02; 7,58]	p<0,001 I ² =96%

a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;
b) MD [95% CI];
c) Obliczenia własne.

A.3.3. Profil bezpieczeństwa

Tabela 76.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DBS vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	DBS	BMT	DBS vs BMT		p/TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	
AE ogółem^c						
Weaver 2009	26	116/121 (95,9)	97/134 (72,4)	1,32 [1,19; 1,48]	NNH = 4 [3; 6]	bd
Desuchl 2006 ^c	26	39/78 (50,0)	50/73 (64,1)	0,73 [0,56; 0,96]	NNT = 6 [3; 33]	bd
Metaanaliza	26	155/199	147/207	0,99 [0,53; 1,88]	RD = 0,03 [-0,41; 0,46]	p<0,0001 I ² =94,7%
AE prowadzące do przerwania terapii^c						
Weaver 2009	26	8/121 (6,6)	0/134 (0)	18,81 [1,10; 322,50]	NNH = 15 [8; 51]	bd
AE związane z leczeniem						
PD SURG 2010 ^d	52	36/183 (19,7)	0/183 (0)	73,00 [4,51; 1180,50]	NNH 5 [3; 7]	bd
SAE						
Weaver 2009	26	49/121 (40,5)	15/134 (11,2)	3,62 [2,14; 6,11]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Desuchl 2006	26	10/78 (12,8)	3/73 (3,8)	3,12 [0,89; 10,89]	NNH 11 [5; 17823]	bd
Metaanaliza	26	59/199	18/207	3,53 [2,18; 5,72]	NNH = 4 [3; 6]	p=0,830 I ² =0%
PD SURG 2010	52	65/183 (35,5)	26/183 (14,2)	2,50 [1,67; 3,75]	NNH = 4 [3; 7]	bd

Badanie	OI [tyg.]	DBS	BMT	DBS vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Metaanaliza (z uwzględnieniem PD SURG)	26-52	124/382	44/390	2,91 [2,13; 3,97]	NNH = 4 [3; 6]	p=0,545 I ² =0%
Zgon						
Deuschl 2006	26	3/78 (4,2)	1/73 (1,4)	2,81 [0,30; 26,39]	RD = 0,02 [-0,03; 0,08]	bd
PD SURG 2010	52	2/183 (1,1)	1/183 (1,0)	2,00 [0,18; 21,86]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Metaanaliza (z uwzględnieniem PD SURG)	26-52	5/261 (1,9)	2/256 (0,8)	2,41 [0,47; 12,31]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	p=0,839 I ² =0%

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;

c) AE bez SAE;

d) W badaniu raportowano wyłącznie SAE;

e) Nie uwzględniono AE o łagodnym przebiegu.

Tabela 77.
Zdarzenia niepożądane szczegółowe dla porównania DBS vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	DBS	BMT	DBS vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Bezszenność						
Weaver 2009	26	20/121 (16,5)	8/134 (6,0)	2,77 [1,27; 6,05]	NNH = 9 [5; 35]	bd
Depresja						
Weaver 2009	26	28/121 (23,1)	15/134 (11,2)	2,07 [1,16; 3,68]	NNH = 8 [4; 36]	bd
Dyskineza						
Weaver 2009	12 ^c	9/121 (7,4)	11/134 (8,2)	0,91 [0,39; 2,11]	RD = -0,01 [-0,07; 0,06]	bd
	26	37/121 (30,6)	23/134 (17,2)	1,78 [1,13; 2,82]	NNH = 7 [4; 33]	bd
Nasilenie PD						
PD SURG 2010	52	11/183 (6,0)	2/183 (1,1)	5,50 [1,24; 24,47]	NNH 20 [11; 86]	bd
Niepokój						
Weaver 2009	26	16/121 (13,2)	9/134 (6,7)	1,97 [0,90; 4,29]	RD = 0,07 [-0,01; 0,14]	bd
Nudności						
Weaver 2009	26	14/121 (11,6)	3/134 (2,2)	5,17 [1,52; 17,55]	NNH = 10 [6; 32]	bd
Upadki						
Weaver 2009	12 ^c	16/121 (13,2)	6/134 (4,5)	2,95 [1,19; 7,30]	NNH = 11 [6; 56]	bd
	26	49/121 (40,5)	22/134 (16,4)	2,47 [1,59; 3,83]	NNH = 4 [2; 7]	bd
PD SURG	52 ^d	3/183 (1,6)	7/183 (3,8)	0,43 [0,11; 1,63]	RD = -0,02 [-0,06; 0,01]	bd
Zaburzenia chodu						
Weaver 2009	12 ^c	15/121 (12,4)	9/134 (6,7)	1,85 [0,84; 4,06]	RD = 0,06 [-0,02; 0,13]	bd
Zaburzenia mowy						
Weaver 2009	12 ^c	12/121 (9,9)	2/134 (1,5)	6,64 [1,52; 29,09]	NNH = 11 [7; 36]	bd

Badanie	OI [tyg.]	DBS	BMT	DBS vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Zaparcia						
Weaver 2009	26	23/121 (19,0)	9/134 (6,7)	2,83 [1,36; 5,87]	NNH = 8 [4; 24]	bd
PD SURG	52 ^d	3/183 (1,6)	2/183 (1,1)	1,50 [0,25; 8,87]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	bd

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności;

c) Nie uwzględniano AE o łagodnym nasileniu;

d) w badaniu raportowano wyłącznie SAE.

Tabela 78.

Zdarzenia niepożądane związane z podaniem dla porównania DBS vs BMT

Badanie	OI [tyg.]	DBS	BMT	DBS vs BMT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p/TH ^b
Ból związany z zabiegiem						
Weaver 2009	26	19/121 (15,7)	0/134 (0)	43,16 [2,63; 707,15]	NNH = 6 [4; 10]	bd
Zakażenie rany pooperacyjnej						
Weaver 2009	26	12/121 (9,9)	0/134 (0)	27,66 [1,66; 462,30]	NNH = 10 [6; 22]	bd

Aneks B. Wyniki wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	"Parkinson Disease"[Mesh]	79 861
#2	Parkinson	162 172
#3	parkinson's disease OR parkinson disease OR shaking palsy	137 169
#4	#1 OR #2 OR #3	162 184
#5	Levodopa OR carbidopa	24 125
#6	Continuous delivery OR subcutaneous OR infusion	586 509
#7	#5 AND #6	1 492
#8	Foslevodopa OR foscarbidopa OR ABBV-951	7
#9	#7 OR #8	1 494
#10	Duodopa	806
#11	#5 OR #10	24 129
#12	Infusion OR pump OR gel OR enteral OR intestinal OR duodenal OR intrajejunal	1 684 280
#13	#11 AND #12	1 726
#14	"Apomorphine"[Mesh]	9 070
#15	Apokinin OR apokun OR dacepton OR britaject OR apo-go OR apomorfine OR apomorphine	12 327
#16	#14 OR #15	12 327
#17	Deep Brain Stimulation OR DBS OR Electrical Stimulation of the Brain OR Brain Stimulation	165 129
#18	#4 AND #9	1 170
#19	#13 OR #16 OR #17	177 880
#20	#4 AND #19	13 838
#21	"meta-analysis" OR metaanalysis OR "systematic review" OR "meta analy*" [TIAB] OR metaanaly* [TIAB] OR Meta-analysis OR (systematic AND (review* OR overview*)) OR Review	315 083
#22	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 926 722
#23	#21 OR #22	2 132 207
#24	#20 AND #23	1 602
#25	#18 OR #24	2 607
Data ostatniego przeszukania: 03.02.2023 r.		

Aktualizacja przeszukania: 31.10.2023

Tabela 80.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease'	193 519
#2	parkinson	246 940
#3	'parkinsons disease' OR 'parkinson disease' OR 'shaking palsy'	192 928
#4	#1 OR #2 OR #3	247 284
#5	'levodopa' OR 'carbidopa'	64 066
#6	'continuous delivery' OR 'subcutaneous' OR 'infusion'	855 619
#7	#5 AND #6	4 251
#8	foslewodopa OR foskarbidopa OR 'abbv 951'	45
#9	#7 OR #8	4 256
#10	duodopa	420
#11	#5 OR #10	64 070
#12	Infusion OR pump OR gel OR enteral OR intestinal OR duodenal OR intrajejunal	1 682 082
#13	#11 AND #12	3 769
#14	'apomorphine'/exp	19 685
#15	apokinin OR apokun OR dacepton OR britaject OR 'apo go' OR apomorfine OR apomorphine	21 312
#16	#14 OR #15	21 312
#17	'deep brain stimulation' OR dbs OR 'electrical stimulation of the brain' OR 'brain stimulation'	48 079
#18	#4 AND #9	3 078
#19	#13 OR #16 OR #17	71 430
#20	#4 AND #19	21 925
#21	'meta-analysis' OR metaanalysis OR 'systematic review' OR 'meta analy*':ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR 'meta analysis' OR (systematic AND (review* OR overview*)) OR review	5 866 751
#22	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	2 870 572
#23	#21 OR #22	8 113 331
#24	#20 AND #23	7 450
#25	#18 OR #24	9 435
#26	#25 AND [embase]/lim	9 067
#27	#26 NOT [animals]/lim	7 929

Data ostatniego przeszukania: 03.02.2023 r.

Aktualizacja przeszukania: 31.10.2023

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	5 226

Lp.	Zapytanie	Wynik
#2	Parkinson	12 801
#3	parkinson's disease OR parkinson disease OR shaking palsy	12 336
#4	#1 OR #2 OR #3	12 806
#5	Levodopa OR carbidopa	3 752
#6	Continuous delivery OR subcutaneous OR infusion	101 045
#7	#5 AND #6	279
#8	Foslevodopa OR foscarbidopa OR ABBV-951	15
#9	#7 OR #8	280
#10	Duodopa	22
#11	#5 OR #10	3 753
#12	Infusion OR pump OR gel OR enteral OR intestinal OR duodenal OR intrajejunal	126 174
#13	#11 AND #12	302
#14	MeSH descriptor: [Apomorphine] explode all trees	220
#15	Apokinin OR apokun OR dacepton OR britaject OR apo-go OR apomorfine OR apomorphine	459
#16	#14 OR #15	459
#17	Deep Brain Stimulation OR DBS OR Electrical Stimulation of the Brain OR Brain Stimulation	13 131
#18	#4 AND #9	245
#19	#13 OR #16 OR #17	13 805
#20	#4 AND #19	1 868
#21	"meta-analysis" OR metaanalysis OR "systematic review" OR (meta analy*) OR (metaanaly*) OR Meta-analysis OR (systematic AND (review* or overview*)) Or Review	1 985 425
#22	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 606 744
#23	#21 OR #22	1 958 428
#24	#20 AND #23	1 868
#25	#18 OR #24	1 886
#26	#25 NOT ((animal OR nonhuman) NOT human)	1 861
Data ostatniego przeszukania: 03.02.2023 r		

Aktualizacja przeszukania: 31.10.2023

B.2. Dodatkowe źródła danych

Źródło	Słowa kluczowe	Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych)
Strony internetowe towarzystw naukowych zajmujących się PD		
American Academy of Neurology	foslevodopa/foscarbidopa, ABBV-951	48 (0)

Źródło	Słowa kluczowe	Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych)
European Academy of Neurology	foslevodopa/foscarbidopa, ABBV-951	0
European Parkinson's Disease Association	foslevodopa/foscarbidopa, ABBV-951	1 (0)
Movement Disorder Society	foslevodopa/foscarbidopa, ABBV-951	8 (1)
Parkinson's UK	foslevodopa/foscarbidopa, ABBV-951	5 (0)
Pozostałe źródła danych		
FDA (https://www.fda.gov)	Przeszukanie ręczne	0
EMA (http://www.ema.europa.eu)	Przeszukanie ręczne	0
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	Przeszukanie ręczne	1 (0)
Strony internetowe producentów	nd	0
Google Scholar	foslevodopa/foscarbidopa, ABBV-951	55 (0)
Materiały otrzymane od klienta	nd	2 (2)
Data przeszukania: 17.04.2023 Przeszukanie aktualizacyjne: 24.07.2023		

Aneks C. Badania wykluczone z analizy

Tabela 82.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Bonuccelli 1993	Populacja	Część pacjentów nie przyjmujących wcześniej żadnej terapii (wyniki przedstawione łącznie)	Bonuccelli, U; Piccini, P; Del Dotto, P; Rossi, G; Corsini, G U; Muratorio, A. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness: a dose assessment study. <i>Mov Disord.</i> 1993 Apr;8(2):158-64. doi: 10.1002/mds.870080207.
2.	Daniels 2020	Populacja	Analiza obejmująca wyłącznie pacjentów z demencją	Daniels, Christine; Steigerwald, Frank; Capetian, Philipp; Matthies, Cordula; Malzahn, Uwe; Heuschmann, Peter U; Volkman, Jens. Combined subthalamic and nucleus basalis of Meynert deep brain stimulation for Parkinson's disease with dementia (DEMPARK-DBS): protocol of a randomized, sham-controlled trial. <i>Neurol Res Pract.</i> 2020 Oct 19;2:41. doi: 10.1186/s42466-020-00086-w. eCollection 2020.
3.	Gallo 2011	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Gallo, B.V.; Okun, M.S.; Mandybur, G.; Arle, J.; Elias, J.; Ford, B.; Horn, S.; Hung, S.; Jankovic, J.; Junn, F.S.; Marshall, F.; Stewart, R.M.; Swope, D.; Verhagen, L.; Tagliati, M. Constant current DBS: A randomized controlled clinical trial in Parkinson's disease: 12 month results. <i>Movement Disorders.</i> 2011;26:S128
4.	Gallo 2012	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Gallo, B.V.; Okun, M.; Mandybur, G.; Arle, J.; Elias, J.; Ford, B.; Horn, S.; Hung, S.; Jankovic, J.; Junn, F.; Stewart, R.M.; Swope, D.; Verhagen, L.; Tagliati, M. Constant current DBS: A randomized controlled clinical trial in Parkinson's disease: 12 month results. <i>Neuromodulation.</i> 2012;15:e6
5.	Kulisevsky 2020	Populacja	Pacjenci wcześniej przyjmujący już LCIG, zrandomizowani do LCIG i BMT.	Kulisevsky, Jaime; Bejr-Kasem, Helena; Martinez-Horta, Saul; Horta-Barba, Andrea; Pascual-Sedano, Berta; Campolongo, Antonia; Marañón-Lahoz, Juan; Aracil-Bolaños, Ignacio; Pérez-Pérez, Jesús; Izquierdo-Barrionuevo, Cristina; de Fábregues, Oriol; Puente, Victor; Crespo-Cuevas, Ane; Calopa, Matilde; Pagonabarraga, Javier. Subclinical affective and cognitive fluctuations in Parkinson's disease: a randomized double-blind double-dummy study of Oral vs. Intrajejunal Levodopa. <i>J Neurol.</i> 2020 Nov;267(11):3400-3410. doi: 10.1007/s00415-020-10018-y. Epub 2020 Jun 30.
6.	Li 2017	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Li, Dianyou; Zhang, Chencheng; Gault, Judith; Wang, Wei; Liu, Jianmin; Shao, Ming; Zhao, Yanyan; Zeljic, Kristina; Gao, Guodong; Sun, Bomin. Remotely Programmed Deep Brain Stimulation of the Bilateral Subthalamic Nucleus for the Treatment of Primary Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial Investigating the Safety and Efficacy of a Novel Deep Brain Stimulation System. <i>Stereotact Funct Neurosurg.</i> 2017;95(3):174-182. doi: 10.1159/000475765. Epub 2017 Jun 2.
7.	NCT00552474 2007	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	NCT00552474. Deep Brain Stimulation to Treat Symptoms of Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00552474 . 2007;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
8.	Okun 2012	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Okun, Michael S; Gallo, Bruno V; Mandybur, George; Jagid, Jonathan; Foote, Kelly D; Revilla, Fredy J; Alterman, Ron; Jankovic, Joseph; Simpson, Richard; Junn, Fred; Verhagen, Leo; Arle, Jeff E; Ford, Blair; Goodman, Robert R; Stewart, R Malcolm; Horn, Stacy; Baltuch, Gordon H; Kopell, Brian H; Marshall, Frederick; Peichel, Delea; Pahwa, Rajesh; Lyons, Kelly E; Tr��ster, Alexander I; Vitek, Jerrold L; Tagliati, Michele. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2012 Feb;11(2):140-9. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70308-8. Epub 2012 Jan 11.
9.	Rosebraugh 2019	Populacja	Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach	Rosebraugh, M.; Kym, P.; Liu, W.; Facheris, M.; Benesh, J. A novel levodopa/carbidopa prodrug (ABBV-951) 24-hour continuous subcutaneous infusion treatment for parkinson's disease. <i>Neurology.</i> 2019;92:
10.	Rosebraugh 2021	Populacja	Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach	Rosebraugh, M.; Stodtmann, S.; Liu, W.; Facheris, M. Foslevodopa/foskarbidopa Subcutaneous Infusion Maintains Equivalent Levodopa Exposure to Levodopa-Carbidopa IntestinalGel Delivered to the Jejunum. <i>Neurology.</i> 2021;96:
11.	Rosebraugh 2021	Populacja	Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach	Rosebraugh, Matthew; Voight, Eric A; Moussa, Ehab M; Jameel, Feroz; Lou, Xiaochun; Zhang, Geoff G Z; Mayer, Peter T; Stolarik, Deanne; Carr, Robert A; Enright, Brian P; Liu, Wei; Facheris, Maurizio F; Kym, Philip R. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. <i>Ann Neurol.</i> 2021 Jul;90(1):52-61. doi: 10.1002/ana.26073. Epub 2021 May 4.
12.	Rosebraugh 2022	Populacja	Badanie przeprowadzone na zdrowych ochotnikach	Rosebraugh, Matthew; Stodtmann, Sven; Liu, Wei; Facheris, Maurizio F. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2022 Apr;97:68-72. doi: 10.1016/j.parkreidis.2022.03.012. Epub 2022 Mar 22.
13.	Starr 2020	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Starr, P.A.; Tr��ster, A.; Schrock, L.; House, P.A.; Giroux, M.; Hebb, A.O.; Farris, S. et al. Three-Year Follow-Up of a Prospective, Double Blinded Multi-Center RCT Evaluating DBS with a Multiple Source, Constant-Current Rechargeable System for Treatment of Parkinson's Disease (INTREPID). <i>Clinical Neurosurgery.</i> 2020;67:210-211
14.	Starr 2021	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Starr, P.; Jain, R.; Chen, L.; Troster, A.; Schrock, L.; House, P.; Giroux, M.; Hebb, A.; Farris, S. et al. Long-Term Evaluation of Deep Brain Stimulation for Treatment of Parkinson's Disease Using a Multiple- Source, Constant-Current Rechargeable System: 4-year Follow-Up of a Prospective, Double-Blind RCT. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery.</i> 2021;99:41
15.	Tagliati 2011	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Tagliati, M.; Gallo, B.V.; Mandybur, G.; Arle, J.; Elias, J.; Ford, B.; Horn, S.; Hung, S.; Jankovic, J.; Junn, F.S.; Marshall, F.; Stewart, R.M.; Swope, D.; Verhagen, L.; Okun, M.S. Safety data in a randomized controlled trial of constant current deep brain stimulation versus lead placement alone for treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. <i>Movement Disorders.</i> 2011;26:S142-S143

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
16.	Tagliati 2012	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Tagliati, M.; Gallo, B.V.; Mandybur, G.T.; Arle, J.E.; Elias, W.J.; Ford, B.; Horn, S.S.; Hung, S.W.; Jankovic, J.; Junn, F.S.; Marshall, F.J.; Stewart, R.M.; Swope, D.M.; Verhagen, L.; Okun, M.S. Safety data in a randomized controlled trial of constant current DBS versus lead placement alone for Parkinson's disease motor fluctuations. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> . 2012;18:S141
17.	Okun Michael S 2017	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	TrÄ¶ster, Alexander I; Jankovic, Joseph; Tagliati, Michele; Peichel, DeLea; Okun, Michael S. Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. <i>Mov Disord</i> . 2017 Mar;32(3):433-440. doi: 10.1002/mds.26827. Epub 2016 Oct 18.
18.	Troster 2011	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Troster, A.I.; Bowers, D.; Levin, B.; Okun, M.S. Three-month neuropsychological outcome of bilateral STN DBS in Parkinson's disease: A delayed-activation arm controlled, randomized study. <i>Movement Disorders</i> . 2011;26:S81-S82
19.	Troster 2011	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Troster, A.I.; Bowers, D.; Levin, B. Group and individual neuropsychological outcomes after bilateral subthalamic deep brain stimulation in parkinson's disease: A delayed-activation arm controlled, randomized, multicenter study. <i>Brain Impairment</i> . 2011;12:18
20.	Vitek 2018	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Vitek, J.L.; Beutefisch, C.; Duker, A.; Durphy, J.; Foote, K.; Giroux, M.; Gostkowski, M. et. Al.. INTREPID: A prospective, double-blinded, multicenter randomized controlled trial evaluating deep brain stimulation with a new multiple-source, constant-current rechargeable system in Parkinson's disease. <i>Neurology</i> . 2018;90:e2182
21.	Vitek 2020	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Vitek, Jerrold L; Jain, Roshini; Chen, Lilly; TrÄ¶ster, Alexander I; Schrock, Lauren E; House, Paul A et. Al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. <i>Lancet Neurol</i> . 2020 Jun;19(6):491-501. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30108-3. Epub 2020 May 26.
22.	Vitek 2021	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Vitek, J.; Jain, R.; Chen, L.; Starr, P. Long-Term Evaluation of Deep Brain Stimulation for Treatment of Parkinson's Disease Using a Multiple-Source, Constant-Current Rechargeable System: 4-year Follow-Up of a Prospective, Double-Blind RCT. <i>Neurology</i> . 2021;96:
23.	Vitek 2022	Populacja	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiony po 3 mies.	Vitek, J.; Chen, L.; Jain, R.; Starr, P. Long-Term Evaluation of Deep Brain Stimulation for Treatment of Parkinson 's Disease Using a Multiple-Source, Constant-Current System: 5-year Follow-Up of a Prospective, Double-Blind RCT. <i>Neurology</i> . 2022;98:
24.	Antonini 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglÄ¶dzie systematycznym	Antonini, Angelo; Odin, Per; Pahwa, Rajesh; Aldred, Jason; Alobaidi, Ali; Jalundhwala, Yash J; Kukreja, Pavnit; Bergmann, Lars; Inguva, Sushmitha; Bao, Yanjun; Chaudhuri, K Ray. The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. <i>Adv Ther</i> . 2021 Jun;38(6):2854-2890.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
25.	Baudouin 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Baudouin, R.; Lechien, J.R.; Carpentier, L.; Gurruchaga, J.-M.; Lisan, Q.; Hans, S. Deep Brain Stimulation Impact on Voice and Speech Quality in Parkinson's Disease: A Systematic Review. <i>Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)</i> . 2022;:
26.	Bucur 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Bucur, Madalina; Papagno, Costanza. Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. <i>Neuropsychol Rev</i> . 2022 Mar 23.
27.	Chaudhuri 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Chaudhuri, K.R.; Antonini, A.; Pahwa, R.; Odin, P.; Titova, N.; Thakkar, S.; Snedecor, S.J.; Hegde, S.; Alobaidi, A.; Parra, J.C.; Zadikoff, C.; Bergmann, L.; Standaert, D.G. Effects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel on Dyskinesia and Non-Motor Symptoms Including Sleep: Results from a Meta-Analysis with 24-Month Follow-Up. <i>Journal of Parkinson's Disease</i> . 2022;12:2071-2083
28.	Eghlidos 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Eghlidos, Zahra; Rahimian, Zahra; Vadiee, Gholamreza; Jahangiri, Soodeh. Effects of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease: A meta-analysis. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2022 Aug;146(2):115-125
29.	Flouty 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Flouty, Oliver; Yamamoto, Kazuaki; Germann, Jurgen; Harmsen, Irene E; Jung, Hyun Ho; Cheyuo, Cletus; Zemmar, Ajmal; Milano, Vanessa; Sarica, Can; Lozano, Andres M. Idiopathic Parkinson's disease and chronic pain in the era of deep brain stimulation: a systematic review and meta-analysis. <i>J Neurosurg</i> . 2022 Apr 29;137(6):1821-1830
30.	Fujikawa 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Fujikawa, Joji; Morigaki, Ryoma; Yamamoto, Nobuaki; Oda, Teruo; Nakanishi, Hiroshi; Izumi, Yuishin; Takagi, Yasushi. Therapeutic Devices for Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Current Progress and a Systematic Review of Recent Randomized Controlled Trials. <i>Front Aging Neurosci</i> . 2022 Mar 29;14:807909.
31.	Gaire 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Gaire, Suman; Kafle, Sunam; Bastakoti, Sanjiv; Paudel, Anuj; Karki, Kumar. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2021 Sep 13;13(9):e17949.
32.	Kashanian 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Kashanian, A.; Rohatgi, P.; Chivukula, S.; Sheth, S.A.; Pouratian, N. Deep Brain Electrode Externalization and Risk of Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Operative Neurosurgery</i> . 2021;20:141-150
33.	Mahlknecht 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Mahlknecht, Philipp; Foltynie, Thomas; Limousin, Patricia; Poewe, Werner. How Does Deep Brain Stimulation Change the Course of Parkinson's Disease? <i>Mov Disord</i> . 2022 Aug;37(8):1581-1592
34.	NCT03213379 2017	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	NCT03213379. Assessment of Actigraphy Procedures on the Initiation of an Apomorphine Treatment Delivered Through a Pump to Patients With Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213379 . 2017;:
35.	NCT04571112 2020	Interwencja/komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/komparatora	NCT04571112. GPi+NBM DBS in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04571112 . 2020;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
36.	Nijhuis 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Nijhuis, Frouke A P; Esselink, Rianne; de Bie, Rob M A; Groenewoud, Hans; Bloem, Bastiaan R; Post, Bart; Meinders, Marjan J. Translating Evidence to Advanced Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Mov Disord.</i> 2021 Jun;36(6):1293-1307.
37.	Piekarski 2023	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Piekarski, Radosław; Roszmann, Anna; Dulski, Jarosław; Ślęzak, Jarosław. Acute/subacute demyelinating polyneuropathy in Parkinson's Disease patients on levodopa-carbidopa intestinal gel therapy: systematic review with new case report. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2023 Jan 11
38.	Rańki 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Rańki, Valentino; Hero, Mario; Rołmarić, Gloria; Papić, Elić; Raguć, Marina; Chudy, Darko; Vuletić, Vladimira. Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review. <i>Front Hum Neurosci.</i> 2022 May 13;16:867055
39.	Rańki 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Rańki, V.; Hero, M.; Rołmarić, G.; Papić, E.; Raguć, M.; Chudy, D.; Vuletić, V. Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review. <i>Frontiers in Human Neuroscience.</i> 2022;16:
40.	Rajan 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Rajan, Roopa; Garg, Kanwaljeet; Srivastava, Achal K; Singh, Manmohan. Device-Assisted and Neuromodulatory Therapies for Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. <i>Mov Disord.</i> 2022 Sep;37(9):1785-1797
41.	Rasiah 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Rasiah, Neilen P; Maheshwary, Romir; Kwon, Churl-Su; Bloomstein, Joshua D; Girgis, Fady. Complications of Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease and Relationship between Micro-electrode tracks and hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>World Neurosurg.</i> 2022 Oct 13;S1878-8750(22)01440-1
42.	Shackelford 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Shackelford, Melanie R; Mishra, Virendra; Mari, Zoltan. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel may improve treatment-resistant freezing of gait in Parkinson's disease. <i>Clin Park Relat Disord.</i> 2022 Jun 8;7:100148
43.	Tsunemi 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Tsunemi, Taiji; Oyama, Genko; Saiki, Shinji; Hatano, Taku; Fukae, Jiro; Shimo, Yasushi; Hattori, Nobutaka. Intrajejunal Infusion of Levodopa/Carbidopa for Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. <i>Mov Disord.</i> 2021 Aug;36(8):1759-1771
44.	Wang 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Wang, F.; Lai, Y.; Pan, Y.; Li, H.; Liu, Q.; Sun, B. A systematic review of brain morphometry related to deep brain stimulation outcome in Parkinson's disease. <i>npj Parkinson's Disease.</i> 2022;8:
45.	Blomstedt 2018	Komparator	DBS implantowany do cZi - brak takiej metody w polskich wytycznych	Blomstedt, Patric; Stenmark Persson, Rasmus; Hariz, Gun-Marie; Linder, Jan; Fredricks, Anna; Häggström, Björn; Philipsson, Johanna; Forsgren, Lars; Hariz, Marwan. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a randomised blinded evaluation. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2018 Jul;89(7):710-716.
46.	Brinzeu 2021	Komparator	Brak analizy ocenianego komparatora	Brinzeu, A.; Brussolle, T.; Simon, E.; Polo, G.; Danaila, T.; Laurencin, C.; Thobois, S.; Mertens, P. Comparison of DBS Devices Lifespan for the Treatment of Parkinson's Disease with Corresponding Meta-Analysis of the Literature. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery.</i> 2021;99:71

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
47.	Cioni 2011	Komparator	Brak analizy ocenianego komparatora	Cioni, B.; Bentivoglio, Ar.; Conforti, G.; Daniele, A.; De Simone, C.; Fasano, A.; Piano, C.; Tufo, T.; Meglio, M. Motor cortex stimulation for Parkinson's disease. A prospective double-blind randomized study with cross-over. Preliminary results. <i>Neuromodulation</i> . 2011;14:364
48.	Dewey 2001	Komparator	Apomorfina podawana "as needed"	Dewey, R B Jr; Hutton, J T; LeWitt, P A; Factor, S A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. <i>Arch Neurol</i> . 2001 Sep;58(9):1385-92
49.	Isaias 2009	Komparator	Badanie bezpośrednio porównujące APO z DBS	Isaias, I.U.; Rodolfi, G.; Landi, A.; Natuzzi, F.; Pezzoli, G.; Antonini, A. Long-term clinical and cognitive follow up in patients with advanced parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. <i>Journal of Neurology</i> . 2009;256:S16-S17
50.	NCT00922909 2009	Komparator	Ocena DBS - w zależności od pory dnia DBS włączony lub wyłączony. Brak analizy ocenianego komparatora	NCT00922909. Executive Control Analysis in Patients Suffering From Parkinson Disease and Treated by Deep Brain Stimulation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00922909 . 2009;:
51.	NCT02924194 2016	Komparator	Brak analizy ocenianego komparatora	NCT02924194. Deep Brain Stimulation of the nbM to Treat Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924194 . 2016;:
52.	Seger 2021	Komparator	Brak analizy ocenianego komparatora	Seger, Aline; Gulberti, Alessandro; Vettorazzi, Eik; Braa, Hanna; Buhmann, Carsten; Gerloff, Christian; Hamel, Wolfgang; Moll, Christian K E; Pflüger-Nerger, Monika. Short Pulse and Conventional Deep Brain Stimulation Equally Improve the Parkinsonian Gait Disorder. <i>J Parkinsons Dis</i> . 2021;11(3):1455-1464
53.	Vitek 2022	Komparator	Wszyscy pacjenci z zaimplantowanym DBS. W grupie kontrolnej DBS uruchomiono po 3 mies.	Vitek, J.; Chen, L.; Jain, R.; Starr, P. Long-Term Evaluation of Deep Brain Stimulation for Treatment of Parkinson ' s Disease Using a Multiple-Source, Constant-Current System: 5-year Follow-Up of a Prospective, Double-Blind RCT. <i>Neurology</i> . 2022;98:
54.	Aldred 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania M15-741	Aldred, J.; Bergmans, B.; Carroll, C.; Alvarez, E.F.; Jia, J.; Mochizuki, H.; Robieson, W.; Spiegel, A.; Standaert, D.; Facheris, M.; Fung, V. Safety and Efficacy of 24-Hour/Day Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/Foscarbidopa in Advanced Parkinson ' s Disease During a Phase 3 Study: 6-Month Interim Results. <i>Neurology</i> . 2022;98:
55.	Alvarez 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania DYSCOVER	Alvarez, E.; Spanaki, C.; Pekkonen, E.; Manzanares, L.; Liu, Y.; Sánchez-Solís, O.; Barbato, L. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel relative to optimized medical treatment on dyskinesia: Design and baseline characteristics for an open-label, randomized multicenter 12-week study in advanced Parkinson's disease patients (DYSCOVER Study). <i>Movement Disorder</i> . 2019;34:S24-S25
56.	Alvarez 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania DYSCOVER	Alvarez, E.F.; Spanaki, C.; Pekkonen, E.; Manzanares, L.; Liu, Y.; Sánchez-Solís, O.; Barbato, L. Effect of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Versus Optimized Medical Treatment on Dyskinesia in Advanced Parkinson's Disease Patients: Final Results of the Randomized 12-Week DYSCOVER Study. <i>Movement Disorders</i> . 2020;35:S387-S388

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
57.	Antonini 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Antonini, A.; Chatamra, K.; Robieson, W.Z.; Pritchett, Y.; Widnell, K.L.; Benesh, J.; Lenz, R.A. Randomized, double-blind, doubledummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy analyses by subgroups. <i>European Journal of Neurology</i> . 2012;19:291
58.	Antonini 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Antonini, A.; Fung, V.S.C.; Boyd, J.T.; Slevin, J.T.; Hall, C.; Widnell, K.L.; Chatamra, K.; Benesh, J. Changes in "On" time with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease patients with troublesome dyskinesia. <i>Movement Disorders</i> . 2013;28:S144
59.	Antonini 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Antonini, A.; Fung, V.S.C.; Boyd, J.T.; Slevin, J.T.; Hall, C.; Dubow, J.; Chatamra, K.; Benesh, J. Changes in troublesome dyskinesia and its relationship with dose in advanced Parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. <i>Journal of Parkinson's Disease</i> . 2013;3:123
60.	Antonini 2018	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Antonini, A.; Poewe, W.; Standaert, D.; Zadikoff, C.; Dubow, S.; Bergmann, L.; Hall, C.; Robieson, W.; Felipe, V.; Barbato, L. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia: Design of an openlabel, randomized multicenter 12-week study in advanced Parkinson's disease patients. <i>European Journal of Neurology</i> . 2018;25:180
61.	Boyd 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Boyd, J.T.; Fernandez, H.H.; Slevin, J.T.; Espay, A.J.; Standaert, D.G.; Pritchett, Y.; Zhang, W.; Chatamra, K.; Widnell, K.L.; Benesh, J. Efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel compared to oral levodopa-carbidopa in advanced Parkinson's disease: Sensitivity and responder analyses. <i>Movement Disorders</i> . 2013;28:S143
62.	Boyd 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Boyd, J.T.; Fernandez, H.H.; Slevin, J.T.; Espay, A.J.; Standaert, D.G.; Pritchett, Y.; Zhang, W.; Chatamra, K.; Widnell, K.L.; Benesh, J. Efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel versus oral levodopa-carbidopa in advanced parkinson's: Sensitivity and responder analyses. <i>Annals of Neurology</i> . 2013;74:S44
63.	Chaudhuri 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania INSIGHTS	Chaudhuri, K.R.; Weintraub, D.; Antonini, A.; Robieson, W.; Li, M.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Facheris, M. Rationale and design of an open-label, randomized, 26-week study comparing levodopa-carbidopa intestinal gel to optimized medical treatment on non-motor symptoms in patients with advanced parkinson's disease - INSIGHTS study. <i>Neurology</i> . 2018;90:
64.	ChiCTR-INR-16008951 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	ChiCTR-INR-16008951. Wireless deep brain stimulation in bilateral subthalamic nucleus for the treatment of primary Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008951 . 2016;:
65.	ChiCTR-TRC-14004875 2014	Punkty końcowe	Brak wyników	ChiCTR-TRC-14004875. A clinical trial to evaluate the implanted neurostimulator for advanced idiopathic Parkinson's disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004875 . 2014;:
66.	Chung 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania INSIGHTS	Chung, S.; Garriga, M.; Ceravolo, M.; Tambasco, N.; Robieson, W.; Facheris, M.; Sánchez-Solís, O.; Barbato, L. Design and baseline characteristics of an open-label, randomized, 26-week study comparing Levodopa-carbidopa intestinal gel to optimized medical treatment on non-motor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease-INSIGHTS study. <i>Movement Disorder</i> . 2019;34:S36

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
67.	Chung 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania INSIGHTS	Chung, S.J.; Calops, M.; Ceravolo, M.; Tambasco, N.; Antonini, A.; Chaudhuri, K.; Robieson, W.; Sanchez-Solino, O.; Zadikoff, C.; Jin, M.; Barbato, L. INSIGHTS: Levodopa-carbidopa intestinal gel therapy vs optimised medical treatment on non-motor symptoms in advanced PD. <i>European Journal of Neurology</i> . 2021;28:276
68.	EUCTR2014-004865-26-DE 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania INSIGHTS	EUCTR2014-004865-26-DE. 26-Week Study Comparing Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel to Optimized Medical Treatment on Non-Motor Symptoms in Subjects with Advanced Parkinson's Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004865-26-DE . 2015;:
69.	EUCTR2016-001403-23-SK 2016	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania DYSCOVER	EUCTR2016-001403-23-SK. 12-Week study comparing Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel / Levodopa Carbidopa Enteral Suspension to Optimized Medical Treatment on dyskinesia in subjects with advanced Parkinson's disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001403-23-SK . 2016;:
70.	Facheris 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Facheris, M.; Locke, C.; Qi, X.; Robieson, W.; Rosebraugh, M.; Benesh, J. Design for a Phase 1b study evaluating the safety and tolerability of a 4-week continuous subcutaneous infusion of ABBV-951 in Parkinson's disease patients. <i>European Journal of Neurology</i> . 2019;26:466
71.	Facheris 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Facheris, M.; Benesh, J.; Streit, J.; Robieson, W.; Zadikoff, C.; Standaert, D. Safety and tolerability in Parkinson's disease patients treated with a continuous subcutaneous infusion of ABBV-951: Design of a 52-week phase 3 study. <i>Movement Disorder</i> . 2019;34:S39
72.	Facheris 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania M15-741	Facheris, M.; Streit, J.; Jia, J.; Standaert, D. Assessing the Safety and Tolerability of ABBV-951 (Foscarbidopa/Foslevodopa) in Advanced Parkinson's Disease Patients During a 52-Week Phase 3 Study: Study Design and Updated Patient Baseline Characteristics. <i>Movement Disorders</i> . 2020;35:S394
73.	Facheris 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania M15-736	Facheris, M.; Robieson, W.; Fisseha, N.; Standaert, D. Efficacy and safety of foslevodopa/foscarbidopa versus oral carbidopa/levodopa in advanced parkinson's disease patients: Design of a phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, active controlled 12-week trial. <i>Neurology</i> . 2021;96:
74.	Freire Alvarez 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania DYSCOVER	Freire Alvarez, E.; Vanni, P.; Kurca, E.; Lopez Manzanares, L.; Kovacs, N.; Spanaki, C.; Liu, Y.; Gao, T.; Bergmann, L.; Sanchez-Solino, O.; Barbato, L. Dyskinesia, pain, and quality of life in Parkinson's disease: Post hoc analysis from the dyscover study. <i>Movement Disorder</i> . 2021;36:S500
75.	Freire Alvarez 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania DYSCOVER	Freire Alvarez, E.; Vanni, P.; Kurča, E.; Lopez Manzanares, L.; Kovacs, N.; Spanaki, C.; Gao, T.; Bergmann, L.; Sanchez-Solino, O.; Barbato, L. Dyskinesia Signs and Symptoms, and Quality of Life in Parkinson's Disease: Post Hoc Analysis From the DYSCOVER Study. <i>European Journal of Neurology</i> . 2022;29:766-767
76.	Hattori 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Hattori, Nobutaka; Nomoto, Masahiro. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> . 2014 Aug;20(8):819-23

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
77.	Huters 2022	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Huters, Alexander D; Stambuli, James; Klix, Russell C; Matulenko, Mark A; Chan, Vincent S; Simanis, Justin; Hill, David R; Reddy, Rajarathnam E; Towne, Timothy B; Belletini, John R; Kotecki, Brian J; Cardinal-David, Benoit; Ji, Jianguo; Voight, Eric A; Shou, Minshan; Balaraman, Selvakumar; Ashok, Abhishek; Ghosh, Soma. Scalable Asymmetric Syntheses of Foslewodopa and Foskarbidopa Drug Substances for the Treatment of Parkinson's Disease. <i>J Org Chem.</i> 2022 Feb 18;87(4):1986-1995
78.	IRCT20190412043248N1 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	IRCT20190412043248N1. Effect of brain stimulation on the improvement of swallowing disorder in Parkinson's patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190412043248N1 . 2019;:
79.	Jalundhwala 2016	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Jalundhwala, Y.; Kandukuri, P.; Marshall, T.; Yucel, A.; Chatamra, K.; Sail, K. Assessing the impact of PD motor symptom states on quality of life in patients with advanced Parkinson's disease. <i>Movement Disorders.</i> 2016;31:S175
80.	Jenkinson 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PD SURG	Jenkinson, C.; Williams, A.; Ives, N.; Rick, C.; Daniels, J.; Patel, S.; Wheatley, K.; Churchman, D. Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) as a primary endpoint in a trial comparing deep brain stimulation with best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced parkinson's disease (PD SURG trial): A randomised, open-label trial. <i>Value in Health.</i> 2012;15:A148
81.	Kieburtz 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Kieburtz, K.; Antonini, A.; Olanow, C.W.; Fernandez, H.H.; Espay, A.J.; Standaert, D.G.; Hass, S.; Widnell, K.L.; Robieson, W.Z.; Pritchett, Y.; Chatamra, K.; Benesh, J. Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Functional and quality-of-life outcomes. <i>Annals of Neurology.</i> 2012;72:S99
82.	Kieburtz 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Kieburtz, K.; Antonini, A.; Olanow, C.W.; Fernandez, H.H.; Espay, A.J.; Standaert, D.G.; Hass, S.; Widnell, K.L.; Robieson, W.Z.; Pritchett, Y.; Chatamra, K.; Benesh, J. Randomized, phase 3, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Functional and quality-of-life outcomes. <i>Movement Disorders.</i> 2012;27:S124
83.	Kurth 1993	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Kurth, M C; Tetrud, J W; Tanner, C M; Irwin, I; Stebbins, G T; Goetz, C G; Langston, J W. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. <i>Neurology.</i> 1993 Sep;43(9):1698-703
84.	Metman 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Metman, L.V.; Rodriguez, R.; Gao, T.; Kukreja, P.; Ladhani, O.; Boyd, J. Correlation between BMI and total daily levodopa requirements with levodopa-carbidopa intestinal gel therapy: Results from Phase 3 Clinical Trials. <i>Neurology.</i> 2021;96:
85.	Millan 2017	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Millan, Sarah H; Hacker, Mallory L; Turchan, Maxim; Molinari, Anna L; Currie, Amanda D; Charles, David. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Early Stage Parkinson's Disease Is Not Associated with Increased Body Mass Index. <i>Parkinsons Dis.</i> 2017;2017:7163801
86.	Mitchell 2009	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PD SURG	Mitchell, R.; Williams, A.; Patel, S.; Ives, N.; Rick, C.; Daniels, J.; Jenkinson, C.; Gill, S.; Varma, T.; Wheatley, K. PD SURG: The largest, randomised trial to date comparing surgery with medical therapy in Parkinson's disease. <i>British Journal of Neurosurgery.</i> 2009;23:126

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
87.	NCT03033498 2017	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	NCT03033498. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Infusions of ABBV-951 in Subjects With Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033498 . 2017;.
88.	NCT05094050 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	NCT05094050. Study to Assess How ABBV-951 is Absorbed When Administered at Different Subcutaneous Sites of Adult Participants With Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05094050 . 2021;.
89.	Okun 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Okun 2012	Okun, M.S.; Gallo, B.V.; Mandybur, G.; Arle, J.; Elias, J.; Ford, B.; Horn, S.; Humg, S.; Jankovic, J.J.; Junn, F.; Marshall, F.; Stewart, R.M.; Swope, D.; Verhagen, L.; Tagliati, M. A randomized controlled trial of constant current DBS active stimulation versus off stimulation in Parkinson's disease. <i>Movement Disorders</i> . 2011;26:S76-S77
90.	Olanow 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Olanow, C.W.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Pritchett, Y.L.; Lenz, R.A. Design of a randomized, double-blind, double-dummy, placebo- controlled study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients currently receiving optimized treatment for advanced Parkinson's disease. <i>Movement Disorders</i> . 2011;26:S137
91.	Olanow 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Olanow, C.W.; Antonini, A.; Kieburz, K.; Fernandez, H.H.; Espay, A.J.; Standaert, D.G.; Vanagunas, A.; Widnell, K.L.; Freeman, S.; Robieson, W.Z.; Pritchett, Y.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Lenz, R.A. Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. <i>Annals of Neurology</i> . 2012;72:S102
92.	Olanow 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Olanow, C.W.; Antonini, A.; Kieburz, K.; Fernandez, H.H.; Espay, A.J.; Standaert, D.G.; Vanagunas, A.D.; Widnell, K.L.; Freeman, S.; Robieson, W.Z.; Pritchett, Y.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Lenz, R.A. Randomized, double-blind, double-dummy study of continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. <i>Movement Disorders</i> . 2012;27:S131-S132
93.	Ottridge 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PD SURG	Ottridge, R.S.; Rick, C.E.; Daniels, J.; Patel, S.; Ives, N.; Gill, S.; Varma, T.R.K.; Jenkinson, C.; Mitchell, R.; Quinn, N.; Williams, A.; Wheatley, K. Implantable pulse generator lifespan in the PD SURG trial. <i>Movement Disorders</i> . 2012;27:S132
94.	Pahwa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Patterns of Daily Motor-Symptom Control with Carbidopa/Levodopa Enteral Suspension Versus Oral Carbidopa/Levodopa Therapy in Advanced Parkinson's Disease: Clinical Trial Post Hoc Analyses. Pahwa, Rajesh; Aldred, Jason; Gupta, Niodita; Terasawa, Emi. <i>Neurol Ther</i> . 2022 Jun;11(2):711-723. doi: 10.1007/s40120-022-00332-0. Epub 2022 Feb 22.
95.	Pahwa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania M15-736	Rapid onset of good ON time and improvement in motor-state stability in aPD patients after treatment with continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa. Pahwa, R.; Soileau, M.; Standaert, D.; Fung, V.; Kimber, T.; Malaty, I.; Merola, A. <i>Movement Disorders</i> . 2022;37:S346
96.	Philipson 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Philipson, J.; Blomstedt, P.; Marjan, J. Short and long term cognitive effects of deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with parkinson's disease. <i>Stereotactic and Functional Neurosurgery</i> . 2019;97:322

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
97.	Philipson 2020	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Philipson, Johanna; Blomstedt, Patric; Fredricks, Anna; Hariz, Marwan; Stenmark Persson, Rasmus; Jahanshahi, Marjan. Short- and long-term cognitive effects of deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease. J Neurosurg. 2020 Feb 7:1-9
98.	Philipson 2021	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Philipson, J.; Blomstedt, P.; Fredricks, A.; Hariz, M.; Persson, R.S.; Jahanshahi, M. Short- And long-term cognitive effects of deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurosurgery. 2021;134:357-365
99.	RBR-9msccy 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	RBR-9msccy. Impact of H1 Forel's field deep brain stimulation on Parkinson's disease gait disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9msccy . 2019;:
100.	Rick 2009	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PD SURG	Rick, C.; Ives, N.; Patel, S.; Parsons, S.; Tomlinson, C.; Gill, S.; Varma, T.; Williams, A.; Wheatley, K. Benefits and risks of deep brain stimulation (DBS) for Parkinson's disease (PD) - Results from the PD sURG study. Parkinsonism and Related Disorders. 2009;15:S101
101.	Rick 2010	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania PD SURG	Rick, C.; Daniels, J.; Patel, S.; Ives, N.; Gill, S.; Varma, T.R.K.; Jenkinson, C.; Quinn, N.; Williams, A.; Wheatley, K. The use of apomorphine in the PD SURG trial. Movement Disorders. 2010;25:S677-S678
102.	Santos Garcia 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania M15-741	Santos Garcia, D.; Bergmann, L.; Bergmans, B.; Bergquist, F.; Criswell, S.; Fung, V.; Jia, J.; Kukreja, P.; Pavasia, N.; Robieson, W.; Zhang, Z.; Standaert, D. Concomitant medication use and Levodopa equivalent daily dose requirements after Foslevodopa/foscarbidopa initiation. Movement Disorders. 2022;37:S349-S350
103.	Soileau 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania M15-736	Soileau, M.; Aldred, J.; Antonini, A.; Carroll, C.; Fung, V.; Henriksen, T.; Pahwa, R.; Santos Garcia, D.; Epstein, A.; Yan, C.; Alobaidi, A.; Shewale, A.; Spiegel, A.; Facheris, M.; Zamudio, J.; Kukreja, P.; Chaudhuri, K.R. Impact of foslevodopa/foscarbidopa on key clinical and patient-reported outcomes in patients with aPD: Responder analysis of two Phase 3 clinical trials. Movement Disorders. 2022;37:S354-S355
104.	Standaert 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Olanow 2014	Standaert, D.G.; Slevin, J.T.; Espay, A.J.; Boyd, J.T.; Fernandez, H.H.; Pritchett, Y.; Zhang, W.; Chatamra, K.; Widnell, K.L.; Benesh, J. Efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Subgroup analyses. Movement Disorders. 2013;28:S143-S144
105.	Stewart 2011	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Stewart, R.M.; Okun, M.S.; Tagliati, M.; Gallo, B.V. Persistent reduction in medication following 1 yr. constant current DBS for Parkinson's disease in a controlled clinical trial. Movement Disorders. 2011;26:S142
106.	van Laar 1993	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	van Laar, T.; Jansen, E N; Essink, A W; Neef, C; Oosterloo, S; Roos, R A. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg. 1993 Sep;95(3):231-5
107.	Weaver 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Weaver 2009	Weaver, Frances M; Follett, Kenneth A; Stern, Matthew; Luo, Ping; Harris, Crystal L. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. Neurology. 2012 Jul 3;79(1):55-65

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
108.	Weaver 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Weaver 2009	Weaver, Frances M; Stroupe, Kevin T; Cao, Lishan; Holloway, Robert G; Vickrey, Barbara G; Simuni, Tanya; Hendricks, Ann; Ippolito, Dolores. Parkinson's disease medication use and costs following deep brain stimulation. <i>Mov Disord.</i> 2012 Sep 15;27(11):1398-403
109.	Weintraub 2012	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Weintraub, D.; Duda, J.; Carlson, K.; Luo, P.; Sagher, O.; Weaver, F. Suicide ideation and behaviors after deep brain stimulation for Parkinson's disease: Results from a randomized controlled trial. <i>Movement Disorders.</i> 2012;27:S291
110.	Witt 2008	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych do badania Deuschl 2006	Witt, Karsten; Daniels, Christine; Reiff, Julia; Krack, Paul; Volkmann, Jens; Pinsker, Markus O; Krause, Martin; Tronnier, Volker; Kloss, Manja; Schnitzler, Alfons; Wojtecki, Lars. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. <i>Lancet Neurol.</i> 2008 Jul;7(7):605-14
111.	Witt 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Deuschl 2006	Witt, Karsten; Daniels, Christine; Krack, Paul; Volkmann, Jens; Pinsker, Markus O; Kloss, Manja; Tronnier, Volker; Schnitzler, Alfons; Wojtecki, Lars. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. <i>J Neurol Sci.</i> 2011 Nov 15;310(1-2):261-6
112.	Antonini 2009	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Antonini, A.; Martinez-Martin, P.; Odin, P.; Chaudhuri, K.R. Improvement of motor and non-motor symptoms after switching from oral therapy to continuous duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. <i>Parkinsonism and Related Disorders.</i> 2009;15:S88
113.	Bjerknes 2020	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Bjerknes, Silje; Skogseid, Inger Marie; Hauge, Tuva Jin; Dietrichs, Espen; Toft, Mathias. Subthalamic deep brain stimulation improves sleep and excessive sweating in Parkinson's disease. <i>NPJ Parkinsons Dis.</i> 2020 Oct 14;6:29
114.	Busk 2012	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Busk, Karin; Nyholm, Dag. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2012 Sep;18(8):1000-1
115.	Gonçalo M. 2020	Metodyka	Opis przypadku	CalvãŁo, J.; Cardoso, J.C.; Moreira, F.; JanuãŁio, C.; Gonçalo, M. Cutaneous adverse drug reaction after continuous subcutaneous apomorphine infusion. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.</i> 2020;34:e257-e259
116.	Daniels 2011	Metodyka	Analiza obejmująca część pacjentów z włączonego badania Deuschl 2006	Daniels, Christine; Krack, Paul; Volkmann, Jens; Raethjen, Jan; Pinsker, Markus O; Kloss, Manja; Tronnier, Volker; Schnitzler, Alfons; Wojtecki, Lars; BãŁttzel, Kai; Danek, Adrian; Hilker, RãŁdiger; Sturm, Volker; Kupsch, Andreas; Kerner, Elfriede; Deuschl, GãŁnther; Witt, Karsten. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? <i>Mov Disord.</i> 2011 Dec;26(14):2516-21.
117.	De Gaspari 2006	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	De Gaspari, D; Siri, C; Landi, A; Cilia, R; Bonetti, A; Natuzzi, F; Morgante, L; Mariani, C B; Sganzerla, E; Pezzoli, G; Antonini, A. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2006 Apr;77(4):450-3

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
118.	Deuschl 2019	Metodyka	Analiza łączna dwóch badań - wyniki przedstawiono wyłącznie dla DBS	Deuschl, GÄLntner; Follett, Kenneth A; Luo, Ping; Rau, Joern; Weaver, Frances M; Paschen, Steffen; Steigerwald, Frank; Tonder, Lisa; Stoker, Valerie; Reda, Domenic J. Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. J Neurosurg. 2019 Apr 5;132(5):1376-1384
119.	Di Rosa 2003	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	Di Rosa, A E; Epifanio, A; Antonini, A; Stocchi, F; Martino, G; Di Blasi, L; Tetto, A; Basile, G; Imbesi, D; La Spina, P; Di Raimondo, G; Morgante, L. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. Neurol Sci. 2003 Oct;24(3):174-5
120.	DRKS00010876 2017	Metodyka	Badanie nieinterwencyjne dla komparatora	DRKS00010876. Social maladaptation after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010876 . 2017;:
121.	Duma 2018	Metodyka	Badanie uwzględnia wyłącznie 4 pacjentów	Duma, S.; Mahant, N.; Ha, A.; Kim, S.; Phu, A.; Stewart, K.; Waugh, M.-C.; Wolfe, N.; Russell, D.; Oowler, B.; Krause, M.; Fung, V. Deep brain stimulation (DBS) for dyskinesic cerebral palsy: A pilot study. Movement Disorders. 2018;33:S8
122.	Eghlidos 2022	Metodyka	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Eghlidos, Zahra; Rahimian, Zahra; Vadiiee, Gholamreza; Jahangiri, Soodeh. Effects of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease: A meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2022 Aug;146(2):115-125
123.	Espay 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Espay, A.J.; Vanagunas, A.D.; Hauser, R.A.; Fernandez, H.H.; Standaert, D.G.; Odin, P.; Pritchett, Y.; Widnell, K.L.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Lenz, R.A. Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease patients with severe motor fluctuations: Interim safety and motorsymptom endpoints in an ongoing open-label study. Movement Disorders. 2012;27:S117
124.	EUCTR2006-005186-18-ES 2007	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	EUCTR2006-005186-18-ES. Open-Label, 6-12 Months Safety and Efficacy Study of Levodopa " Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Severe Motor-Fluctuations Estudio abierto de 6-12 meses de duración que evaluarÁ la seguridad y eficacia de un gel intestinal de Levodopa-Carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que responde a Levodopa y fluctuaciones motoras severas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005186-18-ES . 2007;:
125.	Fernandez 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Fernandez, H.H.; Boyd, J.T.; Fung, V.S.C.; Lew, M.F.; Rodriguez, R.L.; Slevin, J.T.; Standaert, D.G.; Zadikoff, C.; Chatamra, K.; Eaton, S.; Facheris, M.F.; Hall, C.; Robieson, W.Z.; Benesh, J. Five-year's of levodopa-carbidopa intestinal gel treatment: Safety and efficacy from an open-label phase 3 study in advanced Parkinson's disease patients. Journal of Parkinson's Disease. 2016;6:165
126.	Fernandez 2018	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Fernandez, Hubert H; Boyd, James T; Fung, Victor S C; Lew, Mark F; Rodriguez, Ramon L; Slevin, John T; Standaert, David G; Zadikoff, Cindy; Vanagunas, Arvydas D; Chatamra, Krai; et. Al.. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2018 Jul;33(6):928-936

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
127.	Ghika 1998	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Ghika, J.; Villemure, J.-G.; Fankhauser, H.; Favre, J.; Assal, G.; Ghika-Schmid, F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with parkinson's disease with severe motor fluctuations: A 2-year follow-up review. <i>Journal of Neurosurgery</i> . 1998;89:713-718
128.	JPRN-UMIN00000929 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	JPRN-UMIN000009229. Juntendo Early Deep Brain Stimulation Trial (JuST). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009229 . 2012;:
129.	Katzenschlager 2019	Metodyka	Faza przedłużona badania TOLEDO - wszyscy pacjenci przyjmowali APO	Katzenschlager, R.; Poewe, W.; Rascol, O.; Trenkwalder, C.; Deuschl, G.; Chaudhuri, R.; Henriksen, T.; Van Laar, T.; Lockhart, D.; Lees, A. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease (PD) patients with persistent motor fluctuations: Results of the openlabel phase of the TOLEDO study. <i>European Journal of Neurology</i> . 2019;26:230
130.	Katzenschlager 2019	Metodyka	Faza przedłużona badania TOLEDO - wszyscy pacjenci przyjmowali APO	Katzenschlager, R.; Poewe, W.; Rascol, O.; Trenkwalder, C.; Deuschl, G.; Chaudhuri, K.; Henriksen, T.; Van Laar, T.; Lockhart, D.; Lees, A. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease (PD) patients with persistent motor fluctuations: Results of the 1-year open-label phase of the TOLEDO study. <i>Movement Disorder</i> . 2019;34:S52-S53
131.	Katzenschlager 2021	Metodyka	Faza przedłużona badania TOLEDO - wszyscy pacjenci przyjmowali APO	Katzenschlager, Regina; Poewe, Werner; Rascol, Olivier; Trenkwalder, Claudia; Deuschl, GÄnther; Chaudhuri, K Ray; Henriksen, Tove; van Laar, Teus; Lockhart, Donna; Staines, Harry; Lees, Andrew. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> . 2021 Feb;83:79-85. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.12.024. Epub 2021 Jan 12.
132.	Klostermann 2012	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Klostermann, Fabian; Jugel, Constanze; BÄjmelburg, Miriam; Marzinzik, Frank; Ebersbach, Georg; MÄller, Thomas. Severe gastrointestinal complications in patients with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion. <i>Mov Disord</i> . 2012 Nov;27(13):1704-5
133.	LeWitt 2009	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	LeWitt, P.A.; Ondo, W.G.; Van Lunen, B.; Bottini, P.B. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. <i>Clinical Neuropharmacology</i> . 2009;32:89-93
134.	Morales-BriceÄ±o H. 2019	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Morales-BriceÄ±o, H.; Mahant, N.; Ha, A.D.; Chang, F.C.F.; Kim, S.D.; Griffith, J.; Tsui, D.; Galea, D.; Fung, V.S.C. Long-term safety and efficacy of 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. <i>Movement Disorders</i> . 2019;34:1747-1748
135.	NCT00660673 2008	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	NCT00660673. Open Label Continuation Treatment Study With Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced PD.
136.	NCT01736176 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	NCT01736176. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Levodopa-carbidopa Intestinal Gel (LCIG) for the Treatment of Non-motor Symptoms in Patients With Advanced Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736176 . 2012;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
137.	Pahwa 2023	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	Pahwa, Rajesh; Aldred, Jason; Merola, Aristide; Gupta, Niodita; Terasawa, Emi; Garcia-Horton, Viviana; Steffen, David R; Kandukuri, Prasanna L; Bao, Yanjun; Ladhani, Omar; Yan, Connie H; Chaudhari, Vivek; Isaacson, Stuart H. Long-term results of carbidopa/levodopa enteral suspension across the day in advanced Parkinson's disease: Post-hoc analyses from a large 54-week trial. Clin Park Relat Disord. 2022 Dec 20;8:100181
138.	Patel 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Patel, D.M.; Walker, H.C.; Brooks, R.; Omar, N.; Ditty, B.; Guthrie, B.L. Adverse Events Associated With Deep Brain Stimulation for Movement Disorders: Analysis of 510 Consecutive Cases. Neurosurgery. 2015;:
139.	Poewe 1993	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Poewe, W; Kleedorfer, B; Wagner, M; Bärlsch, S; Schelosky, L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. Adv Neurol. 1993;60:656-9.
140.	Prakash 2020	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Prakash, P.; Romero, D.; Volz, M.; Starr, P.; Wang, S.; San Luciano, M.; Galifianakis, N.; Jain, R.; Ostrem, J. Use of a new stimulation field visualization tool in parkinson's disease subjects treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation (Sub-Analysis From INTREPID RCT). Movement Disorders. 2020;35:S627-S628
141.	Pusswald 2019	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Pusswald, G.; Wiesbauer, P.; Pirker, W.; Novak, K.; Foki, T.; Lehner, J. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease – A reliable change index analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2019;34:1698-1705
142.	Regidor 2017	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	Regidor, Ignacio; Benita, Vicente; Del Álamo de Pedro, Marta; Ley, Luis; Martinez Castrillo, Juan Carlos. Duodenal Levodopa Infusion for Long-Term Deep Brain Stimulation-Refractory Symptoms in Advanced Parkinson Disease. Clin Neuropharmacol. 2017 May/Jun;40(3):103-107
143.	Rodriguez 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Rodriguez, R.L.; Zadikoff, C.; Espay, A.J.; Fung, V.S.C.; Hall, C.; Robieson, W.Z.; Chatamra, K.; Eaton, S.; Facheris, M.F.; Benesh, J. Long-term safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from an ongoing, open-label, phase 3 continued access to treatment study in advanced Parkinson's disease patients. Movement Disorders. 2016;31:S662-S663
144.	Ruggieri 1989	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Ruggieri, S; Stocchi, F; Carta, A; Agnoli, A. Side-effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. Lancet. 1989 Mar 11;1(8637):566
145.	SÁez-Zea Carmen 2012	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	SÁez-Zea, Carmen; Escamilla-Sevilla, Francisco; Katati, Majed J; MÁnguez-Castellanos, Adolfo. Cognitive effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a controlled study. Eur Neurol. 2012;68(6):361-6
146.	Slevin 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Slevin, J.T.; Martinez Castrillo, J.C.; Krueger, R.; Hall, C.; Dubow, J.; Chatamra, K. Clinical experience tapering anti-Parkinsonian medication preand post-initiation of levodopa-carbidopa intestinal gel. Movement Disorders. 2014;29:S266
147.	Slevin 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Slevin, John T; Fernandez, Hubert H; Zadikoff, Cindy; Hall, Coleen; Eaton, Susan; Dubow, Jordan; Chatamra, Krai; Benesh, Janet. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. J Parkinsons Dis. 2015;5(1):165-74

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
148.	St George 2012	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	St George, Rebecca J; Carlson-Kuhta, Patricia; Burchiel, Kim J; Hogarth, Penelope; Frank, Nicholas; Horak, Fay B. The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease. <i>J Neurosurg.</i> 2012 Jun;116(6):1347-56
149.	Standaert 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Standaert, D.G.; Fernandez, H.H.; Odin, P.; Hauser, R.A.; Espay, A.J.; Hass, S.; Robieson, W.Z.; Widnell, K.L.; Chatamra, K.; Benesh, J. Levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease patients with severe motor fluctuations: Interim quality-of-life endpoints in an ongoing open-label study. <i>Movement Disorders.</i> 2012;27:S140
150.	Standaert 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Standaert, D.G.; Boyd, J.T.; Zadikoff, C.; Robieson, W.Z.; Dubow, J.; Chatamra, K. Clinical experience of levodopa-carbidopa intestinal gel treatment with or without adjunctive Parkinson's disease medications. <i>Movement Disorders.</i> 2014;29:S267-S268
151.	Standaert 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Standaert, D.; Rodriguez, R.L.; Slevin, J.T.; Lobatz, M.; Eaton, S.; Hall, C.; Chatamra, K.; Facheris, M.F.; Benesh, J. Effects of levodopa-carbidopa intestinal gel on non-motor symptoms and safety of outpatient titration: A phase 3 study in advanced Parkinson's disease patients. <i>Journal of Parkinson's Disease.</i> 2016;6:171-172
152.	Standaert 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Standaert, David G; Rodriguez, Ramon L; Slevin, John T; Lobatz, Michael; Eaton, Susan; Chatamra, Krai; Facheris, Maurizio F; Hall, Coleen; Sail, Kavita; Jalundhwala, Yash J; Benesh, Janet. Effect of Levodopa-carbidopa Intestinal Gel on Non-motor Symptoms in Patients with Advanced Parkinson's Disease. <i>Mov Disord Clin Pract.</i> 2017 Nov-Dec;4(6):829-837.
153.	Steiger 1992	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Steiger, M J; Quinn, N P; Marsden, C D. The clinical use of apomorphine in Parkinson's disease. <i>J Neurol.</i> 1992 Aug;239(7):389-93
154.	van Poppelen 2020	Metodyka	Protokół do badania nie uwzględnionego w analizie	van Poppelen, D; Sisodia, V; de Haan, R J; Dijkgraaf, M G W; Schuurman, P R; Geurtsen, G J; Berk, A E M; de Bie, R M A; Dijk, J M. Protocol of a randomized open label multicentre trial comparing continuous intrajejunal levodopa infusion with deep brain stimulation in Parkinson's disease - the INFusion VErSus STimulation (INVEST) study. <i>BMC Neurol.</i> 2020 Jan 31;20(1):40
155.	Vuletic 2020	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	Vuletic, V. Short term and long term effect of Deep brain stimulation and Continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal therapy on non-motor symptoms in patients with advance Parkinson's disease. <i>Movement Disorders Clinical Practice.</i> 2020;7:S30
156.	Wang 2009	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	Wang, X.; Chang, C.; Geng, N.; Li, N.; Wang, J.; Ma, J.; Xue, W.; Zhao, W.; Wu, H.; Wang, P.; Gao, G. Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. <i>Parkinsonism and Related Disorders.</i> 2009;15:587-591
157.	York 2008	Metodyka	Badanie bez randomizacji dla komparatora	York, M K; Dulay, M; Macias, A; Levin, H S; Grossman, R; Simpson, R; Jankovic, J. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2008 Jul;79(7):789-95

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
158.	Zhang 2022	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Zhang, Yuqing; Chen, Ling; Sun, Bomin; Wang, Xuelian; Wang, Jun; Wang, Jian; Woods, Jacklyn; Stromberg, Katherine; Shang, Huifang. Quality of Life and Motor Outcomes in Patients With Parkinson's Disease 12 Months After Deep Brain Stimulation in China. <i>Neuromodulation</i> . 2022 Nov 18;S1094-7159(22)01337-X
159.	Zibetti 2010	Metodyka	Badanie jednoramienne dla komparatora	Zibetti, M.; Cinquepalmi, A.; Angrisano, S.; Azzaro, C.; Rizzi, L.; Lanotte, M.; Lopiano, L. Comparison of bilateral subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) and duodenal levodopa infusion (DLI) in advanced Parkinson's disease (PD) patients. <i>Movement Disorders</i> . 2010;25:S459
160.	Antonini 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w formie abstraktu	Antonini, A.; Pahwa, R.; Odin, P.; Isaacson, S.; Merola, A.; Wang, L.; Kandukuri, P.; Jalundhwala, Y.; Alobaidi, A.; Bao, Y.; Zadikoff, C.; Parra, J.; Bergmann, L.; Chaudhuri, K. Impact of device-aided therapies on QoL and Off-time improvement in advanced Parkinson's Disease patients: Comparative effectiveness results from a Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Movement Disorder</i> . 2021;36:S537-S538
161.	Chaudhuri 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w formie abstraktu	Chaudhuri, K.; Antonini, A.; Pahwa, R.; Odin, P.; Titova, N.; Thakkar, S.; Snedecor, S.; Hegde, S.; Alobaidi, A.; Jalundhwala, Y.; Parra, J.; Zadikoff, C.; Bergmann, L.; Standaert, D. Effects of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia and non-motor symptoms including sleep: Results from a meta-analysis with 24-month follow-up. <i>Movement Disorder</i> . 2021;36:S411-S412
162.	Deuschl 2022	Typ publikacji	Wytuczne	Deuschl, G; Lanthier, Antonini, Angelo; Costa, Joao; ĹsmiŁowska, Katarzyna; Berg, Daniela; Corvol, Jean-Christophe; Fabbrini, Giovanni; Ferreira, Joaquim; Foltynie, Tom; Mir, Pablo; Schrag, Annette; Seppi, Klaus; Taba, Pille; Ruzicka, Evzen; Selikhova, Marianna; Henschke, Nicholas; Villanueva, Gemma; Moro, Elena. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies.. <i>Mov Disord</i> . 2022 Jul;37(7):1360-1374
163.	EUCTR2015-002631-17-ES 2015	Typ publikacji	Badanie nieopublikowane - brak wyników	EUCTR2015-002631-17-ES. A study comparing immediate-release oral Levodopa and L-dopa/carbidopa intestinal gel over cognition and mood in non-demented Parkinson's disease (PD) patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002631-17-ES . 2015;:
164.	Factor 2000	Typ publikacji	Opis przypadku	Factor, S.A.; Brown, D.L.; Molho, E.S. Subcutaneous apomorphine injections as a treatment for intractable pain in Parkinson's disease. <i>Movement Disorders</i> . 2000;15:167-169
165.	Follett 2005	Typ publikacji	Komentarz	Follett, K.; Weaver, F.; Stern, M.; Marks, W.; Hogarth, P.; Holloway, K.; Bronstein, J.; Duda, J.; Horn, S.; Lai, E.; Samii, A.; Okun, M.S.; Foote, K.D. Multisite randomized trial of deep brain stimulation [4] (multiple letters). <i>Archives of Neurology</i> . 2005;62:1643-1645
166.	Gabra 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie abstraktu	Gabra, M.; Shalaby, M.M.; Khaity, A.; Awad, A.; Abdelrahman, A.; Ghaith, H.; Negida, A. PO059 / #1041 EFFICACY OF DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION OF APOMORPHINE FOR PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE; A SYSTEMATIC REVIEW OF PUBLISHED RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS: E-POSTER VIEWING. <i>Neuromodulation</i> . 2022;25:S207

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
167.	Hvingelby 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie abstraktu	Hvingelby, V.; Glud, A.; SÅ,rensen, J.C.; Tai, Y.; Andersen, A.S.; Johnsen, V.E.; Moro, E.; Pavese, N. Interventions to Improve Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials and Network Meta-Analysis. <i>Movement Disorders</i> . 2022;37:S333-S334
168.	Janssen Daalen 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie abstraktu	Hvingelby, V.; Glud, A.; SÅ,rensen, J.C.; Tai, Y.; Andersen, A.S.; Johnsen, V.E.; Moro, E.; Pavese, N. New-onset gait problems after bilateral STN-DBS for Parkinson's disease: A systematic review. <i>Movement Disorders</i> . 2022;37:S452-S453
169.	Katzenschlager 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Katzenschlager, Regina; Poewe, Werner. Parkinson disease: Intestinal levodopa infusion in PD—the first randomized trial. <i>Nat Rev Neurol</i> . 2014 Mar;10(3):128-9
170.	LeWitt 2018	Typ publikacji	Komentarz	LeWitt, Peter A. At last, a randomised controlled trial of apomorphine infusion. <i>Lancet Neurol</i> . 2018 Sep;17(9):732-733
171.	Londero 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w formie abstraktu	Londero, E.; Dos Santos, A.P.; Braga, R.; De Barros, R.; Dos Reis, L.; Freire, G. Efficacy and safety of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in the treatment of Parkinson's Disease. <i>Movement Disorder</i> . 2021;36:S220
172.	Montgomery 2013	Typ publikacji	Edytorial	Montgomery, Erwin B Jr. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes; turning tables: should GPi become the preferred DBS target for Parkinson disease? <i>Neurology</i> . 2013 Jan 8;80(2):225
173.	Montgomery Jr. E.B. 2013	Typ publikacji	Edytorial	Montgomery Jr., E.B. Randomized trial of deep brain stimulation for parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. <i>Neurology</i> . 2013;80:225
174.	NA 2006	Typ publikacji	Korekta	NA. Erratum: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease (New England Journal of Medicine (August 31, 2006) 355 (896-908)) <i>New England Journal of Medicine</i> . 2006;355:1289
175.	NA 2009	Typ publikacji	Komentarz	NA. Deep brain stimulation better than best medical therapy for Parkinson disease. <i>Journal of the National Medical Association</i> . 2009;101:490
176.	NCT00200512 2005	Typ publikacji	Brak wyników	NCT00200512. Continued Efficacy of Apomorphine After Previous Exposure of at Least Three Months. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00200512 . 2005;:
177.	NCT00200525 2005	Typ publikacji	Brak wyników	NCT00200525. Continued Efficacy and Safety of Apomorphine in Patients With Late-Stage Parkinsons Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00200525 . 2005;:
178.	NCT04879134 2021	Typ publikacji	Badanie aktywnie rekrutujące - brak wyników	NCT04879134. Apomorphine Effects on Pain in Parkinson's Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04879134 . 2021;:
179.	Rosebraugh 2020	Typ publikacji	Badanie farmakokinetyczne	Rosebraugh, M.; Liu, W.; Facheris, M. Foslevodopa/foskarbidopa maintains stable levodopa and carbidopa exposure following subcutaneous infusion in Parkinson's disease patients. <i>European Journal of Neurology</i> . 2020;27:662
180.	Rosebraugh 2021	Typ publikacji	Badanie farmakokinetyczne	Rosebraugh, Matthew; Liu, Wei; Neenan, Melina; Facheris, Maurizio F. Foslevodopa/Foskarbidopa Is Well Tolerated and Maintains Stable Levodopa and Carbidopa Exposure Following Subcutaneous Infusion. <i>J Parkinsons Dis</i> . 2021;11(4):1695-1702

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
181.	Witt 2013	Typ publikacji	Analiza retrospektywna pacjentów z badania randomizowanego	Witt, Karsten; Granert, Oliver; Daniels, Christine; Volkmann, Jens; Falk, Daniela; van Eimeren, Thilo; Deuschl, GÄLnther. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. Brain. 2013 Jul;136(Pt 7):2109-19
182.	Aldred 2022	Inne	Duplikacja danych	Aldred, J.; Bergmans, B.; Carroll, C.; Alvarez, E.F.; Jia, J.; Mochizuki, H.; Robieson, W.; Spiegel, A.; Standaert, D.; Facheris, M.; Fung, V. Safety and Efficacy of 24-Hour/Day Subcutaneous Infusion of Foslevodopa/Foscarbidopa in Advanced Parkinson ' s Disease During a Phase 3 Study: 6-Month Interim Results. Neurology. 2022;98:
183.	Antonini 2013	Inne	Duplikacja danych	Antonini, A.; Chatamra, K.; Robieson, W.; Pritchett, Y.; Widnell, K.; Benesh, J.; Lenz, R. Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced parkinson's disease: Efficacy analyses by subgroups. Neurology. 2013;80:
184.	Chaudhuri 2018	Inne	Duplikacja danych	Chaudhuri, K.R.; Weintraub, D.; Antonini, A.; Robieson, W.; Li, M.; Chatamra, K.; Benesh, J.; Facheris, M. Rationale and design of an open-label, randomised, 26-week study comparing levodopa-carbidopa intestinal gel to optimized medical treatment on nonmotor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease-INSIGHTS study. European Journal of Neurology. 2018;25:315
185.	Deuschl 2007	Inne	Publikacja w języku niemieckim	Deuschl, G.; Franke, S. Deep brain stimulation in the therapy of advanced Parkinson's disease. Nervenheilkunde. 2007;26:251-255
186.	Kreczy-Kleedorfer 1993	Inne	Publikacja w języku niemieckim	Kreczy-Kleedorfer, B.; Wagner, M.; Bosch, S.; Poewe, W. Long-term follow-up of continuous subcutaneous apomorphine pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. Nervenarzt. 1993;64:221-225
187.	Pascual 2009	Inne	Publikacja w języku hiszpańskim	Pascual, B. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A randomised, multicentre study. Revista de Neurologia. 2009;48:S20
188.	Salazar 2017	Inne	Badanie w języku hiszpańskim	Salazar, G; MartÄ-n, J; Frago, M; Font, M A. Continuous infusion of apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease and different degrees of functional disability. Neurologia. 2017 Jul-Aug;32(6):407-410. doi: 10.1016/j.nrl.2015.10.001. Epub 2015 Dec 14.
189.	Skoromets 2017	Inne	Publikacja w języku rosyjskim	Skoromets, A A; Odinak, M M; Yakupov, E Z; Litvinenko, I V; Zalyalova, Z A; Timofeeva, A A; Kirtaev, S Yu; Bogdanov, R R; Agafina, A S; Chatamra, K; Robieson, W; Benesh, J; Latypova, G R; Ershova, M V; Illarioskin, S N. Levodopa-carbidopa intestinal gel in the treatment of patients with Parkinson disease: results of a 12-month open study. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(2):22-31
190.	Stahl 2022	Inne	Publikacja w języku niemieckim	Vitek, J.; Chen, L.; Jain, R.; Starr, P. Long-Term Evaluation of Deep Brain Stimulation for Treatment of Parkinson ' s Disease Using a Multiple-Source, Constant-Current System: 5-year Follow-Up of a Prospective, Double-Blind RCT. Neurology. 2022;98:

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

D.1. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji

M15-736 [6–9]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FLD/FCD w porównaniu do BMT u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona

Kryteria włączenia

1. Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta lub opiekuna przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;
2. Wiek ≥ 30 lat w momencie skringu (wizyta 1);
3. Chęć i zdolność do przestrzegania protokołu;
4. Brak niskiego poziomu witaminy B12 (< 200 pg/ml); lub poziomu niskiego normalnego (< 300 pg/ml) z podwyższonym poziomem kwasu metylomalonowego (MMA $> 0,41$ $\mu\text{mol/l}$) podczas wizyty 1.;
5. Prawidłowe funkcje poznawcze (MMSE ≥ 24);
6. Pacjent uznany za odpowiedniego kandydata do terapii; pacjent (lub opiekun) wykazuje zrozumienie i umiejętność prawidłowego stosowania systemu podawania, zgodnie z oceną badacza lub wyznaczonej osoby podczas okresu przesiewowego i podczas wizyty 5.;
7. Idiopatyczna choroba Parkinsona reagująca na lewodopę; całkowita dzienna dawka równoważna lewodopy z leków zawierających lewodopę i inhibitory COMT ≥ 400 mg;
8. Rozpoznawalne stany „off” i „on” (fluktuacje motoryczne), wg oceny badacza, potwierdzone wpisami w dzienniczku pacjenta.
9. Pacjent niewystarczająco kontrolowany przy aktualnie stosowanym leczeniu w opinii badacza, doświadczający stanu „off” przez średnio $\geq 2,5$ godziny dziennie (≥ 2 godziny każdego dnia) potwierdzone zapisami w dzienniczku pacjenta przez 3 kolejne dni poprzedzające wizytę 2. oraz stan „off” utrzymujący się przez ≥ 2 godziny każdego dnia przez 3 kolejne dni poprzedzające wizytę 6. (randomizacja);
10. Dla kobiet w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego, stosowanie ≥ 1 wymienionej w protokole metody antykoncepcji;
11. Dla mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietą o potencjale rozrodczym: stosowanie ≥ 1 wymienionej w protokole metody antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

1. Leczenie DBS, LCIG lub inna terapia PD w formie ciągłej codziennej infuzji dostępna na rynku lub w fazie badań;
2. Wcześniejsza ekspozycja na foslewodopę/foskarbidopę;
3. Występowanie w przeszłości istotnych chorób lub zaburzeń skóry (np. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry) lub objawy niedawnego oparzenia słonecznego, trądziku, blizny, tatuaż, otwarta rana, tłoczenie lub koloryzacja, które w opinii badacza mogłyby zakłócić infuzję badanego leku lub mogłyby zakłócać ocenę w trakcie badania;
4. Niedawne (w ciągu 6 mies. poprzedzających skring (wizyta 1.)) spożywanie alkoholu lub narkotyków, które mogły wpłynąć na adhezję do protokołu badania w ocenie badacza;
5. Znaczące myśli samobójcze obecnie lub w ciągu 1 roku poprzedzającego skring, wykazane odpowiedzią „tak” na pytania 4 lub 5 w skali C-SSRS; lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 2 lat;
6. Epizody psychotyczne obecnie lub w historii, które w ocenie badacza nie były kontrolowane wystarczająco lekami przeciwpsychotycznymi 2. generacji i mogłyby wpływać na adhezję do protokołu;
7. Klinicznie istotny stan lub inny powód, który w ocenie badacza mógłby zakłócać udział pacjenta w badaniu lub sprawiać, że nie byłby on odpowiednim kandydatem do terapii;
8. Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości na lewodopę lub składniki badanego preparatu i/lub inne leki z tej samej klasy w historii;
9. Stan medyczny stanowiący przeciwwskazanie do terapii lewodopą;
10. Donacja lub utrata ≥ 550 ml krwi (w tym plazmafereza) lub transfuzja jakiegokolwiek składnika krwi w ciągu 8 tyg. poprzedzających skring;
11. Aktywna infekcja COVID-19, objawy związane z COVID-19 lub znana ekspozycja na COVID-19 w ciągu 14 dni

M15-736 [6–9]

poprzedzających skrining: Pacjent, który nie spełnił kryteriów dot. COVID-19 może być poddany ponownej ocenie po spełnieniu następujących kryteriów (częstość i czas wykonywania testów może być dostosowany w zależności od lokalnych wytycznych dla aktualnej sytuacji epidemiologicznej):

- pacjent objawowy: ≥ 2 negatywne testy z rzędu przeprowadzone w odstępie ≥ 24 godzin po okresie ≥ 10 dni od ustąpienia objawów oddechowych;
 - pacjent bezobjawowy: ≥ 2 negatywne testy z rzędu przeprowadzone w odstępie ≥ 24 godzin po okresie ≥ 10 dni od pozytywnego wyniku testu;
12. Terapia z zastosowaniem eksperymentalnego leku w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania lub w ciągu 6 tyg. poprzedzających randomizację, w zależności, który z okresów jest dłuższy;
13. Ciąża, karmienie piersią lub donacja komórek jajowych lub spermy w czasie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

• Średnia zmiana względem baseline czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez w 12 tyg. badania

Pozostałe PK testowane hierarchicznie:

- Średnia zmiana względem baseline czasu spędzanego w stanie *off*;
- Średnia zmiana względem baseline w zakresie motorycznych aspektów doświadczeń życia codziennego (M EDL) oceniana na podstawie MDS-UPDRS II;
- Obecność porannej akinezy, ocenianej na podstawie dzienniczka PD;
- Średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* bez dyskinez;
- Średnia zmiana jakości snu oceniana za pomocą kwestionariusza PDSS-2;
- Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L);
- Zmiana bradykinezy, oceniana za pomocą PKG^a;
- Profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BMT	FLD/FCD
Liczba pacjentów	67	74
Wiek [lata], średnia (SD)	66,6 (9,8)	66,3 (9,2)
Odsetek mężczyzn [%]	73	68
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	5,91 (1,88)	6,34 (2,27) ^b
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	7,47 (3,73)	7,23 (3,14) ^b
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	0,6 (1,46)	0,46 (0,86) ^b
MDS-UPDRS II, średnia (SD)	13,27 (6,36)	15,31 (6,37)
ARD	25 (37)	34 (46)
Stosowane leki [%]	inhibitory COMT	Bd
	Inhibitory MAO-B	Bd
Dzienna dawka lewodopy [mg] ^c , mediana [IQR]	1000 [600-1500]	1050 [800-1500]

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1
Schemat leczenia	<p>Badanie składało się z 3 faz:</p> <p>Skrining (6-60 dni) w trakcie którego pacjenci odbyli dwie wizyty treningowe dotyczące nowego systemu infuzyjnego w ośrodku</p> <p>Stabilizacja dawki (2-3 tyg.) w której wszystkie leki doustne zawierające lewodopę i inhibitory COMT zostały przeliczone na równoważną dawkę LD/CD i zaokrąglone do najbliższej wielokrotności 100 mg LD</p> <p>Faza leczenia (12 tyg.), w której pacjenci zostali poddani randomizacji do dwóch grup: FLD/FCD i PLC+BMT. Przez pierwsze 28 dni terapia FLD/FCD była optymalizowana do odpowiedniej dawki, następnie terapia była stabilna przez kolejne 8 tyg..</p>
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • PLC+BMT: 24-godzinny wlew podskórny roztworu placebo oraz kapsułki

M15-736 [6–9]				
	doustne z lewodopą-karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu w optymalnej dawce. <ul style="list-style-type: none"> • FLD/FCD: 24-godzinny wlew podskórny foslewodopy-foskarbidopy w optymalnej dawce oraz doustne kapsułki placebo. 			
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy uczestnicy otrzymali tabletki lewodopy-karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania jako lek ratunkowy w przypadku pogorszenia objawów motorycznych. 			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA			
Randomizacja	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek			
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IRT			
Zaślepienie	TAK, podwójne zaślepienie (badacze, pacjenci)			
Utrata z badania, n/N (%)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> 5/67 (7,5): AE – 1 (1,5) Wycofanie zgody - 3 (4,5) Problemy z systemem podania leków – 1 (1,5) </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> 26/74 (35,1): AE – 14 (18,9) Wycofanie zgody - 5 (6,8) Problemy z systemem podania leków – 4 (5,4) Brak skuteczności leczenia – 1 (1,4) Inne – 2 (2,7) </td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>	5/67 (7,5): AE – 1 (1,5) Wycofanie zgody - 3 (4,5) Problemy z systemem podania leków – 1 (1,5)	26/74 (35,1): AE – 14 (18,9) Wycofanie zgody - 5 (6,8) Problemy z systemem podania leków – 4 (5,4) Brak skuteczności leczenia – 1 (1,4) Inne – 2 (2,7)	
5/67 (7,5): AE – 1 (1,5) Wycofanie zgody - 3 (4,5) Problemy z systemem podania leków – 1 (1,5)	26/74 (35,1): AE – 14 (18,9) Wycofanie zgody - 5 (6,8) Problemy z systemem podania leków – 4 (5,4) Brak skuteczności leczenia – 1 (1,4) Inne – 2 (2,7)			
Metodyka implementacji danych utraconych	Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM)			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA ver 24.0			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	FAS (Wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku, oraz którzy mieli co najmniej jedną ocenę po okresie baseline)			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia)			
Sponsor badania	AbbVie Inc.			

- a) Kinytygraf osobisty (noszony na nadgarstku system oparty na akcelerometrii, który automatycznie charakteryzuje i określa ilościowo ruch pod względem spowolnienia, dyskinezy oraz drżenia w okresie 6 dni w środowisku domowym pacjenta);
b) n=73
c) lewodopa o natychmiastowym uwalnianiu po konwersji z leków zawierających lewodopę i inhibitory katecholo-O-metylotransferazy oraz późniejszych korektach.

M15-741 [10–15]	
Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FLD/FCD u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem; 2. Wiek ≥ 30 lat w momencie skринingu (wizyta 1); 3. Chęć i zdolność do przestrzegania protokołu; 4. Brak niskiego poziomu witaminy B12 (< 200 pg/ml); lub poziomu niskiego normalnego (< 300 pg/ml) z podwyższonym poziomem kwasu metylomalonowego (MMA $> 0,41$ $\mu\text{mol/l}$) podczas wizyty 1.; 5. Prawidłowe funkcje poznawcze (MMSE ≥ 24); pacjent z umiarkowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MMSE 19-23) może być włączony jeśli w opinii badacza jest zdolny do przestrzegania protokołu; 6. Pacjent uznany za odpowiedniego kandydata do terapii; 7. Idiopatyczna choroba Parkinsona reagująca na lewodopę; 8. Doustna terapia PD niezmieniona w okresie 30 dni poprzedzających podanie badanego leku (z wykluczeniem terapii ratunkowych), obejmująca preparaty zawierające lewodopę, t.j. LD/CD o natychmiastowym / kontrolowanym / przedłużonym uwalnianiu lub LD/CD/entakapon; 	

M15-741 [10–15]

9. Rozpoznawalne stany „off” i „on” (fluktuacje motoryczne), wg oceny badacza, potwierdzone wpisami w dzienniczku pacjenta.
10. Pacjent niewystarczająco kontrolowany przy aktualnie stosowanym leczeniu w opinii badacza, doświadczający stanu „off” przez $\geq 2,5$ godziny dziennie potwierdzone zapisami w dzienniczku pacjenta. Pacjent leczony z zastosowaniem DBS może być włączony do badania o ile jego stan został określony jako stabilny, nadal odpowiada na lewodopę i spełnia wszystkie kryteria włączenia.
11. Dla kobiet w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążyowego, stosowanie ≥ 1 wymienionej w protokole metody antykoncepcji;
12. Dla mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietą o potencjale rozrodczym: stosowanie ≥ 1 wymienionej w protokole metody antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

1. Występowanie w przeszłości istotnych chorób lub zaburzeń skóry (np. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry) lub objawy niedawnego oparzenia słonecznego, trądziku, blizny, tatuaż, otwarta rana, łoczenie lub koloryzacja, które w opinii badacza mogłyby zakłócić infuzję badanego leku lub mogłyby zakłócać ocenę w trakcie badania;
2. Niedawne (w ciągu 6 mies. poprzedzających skrining (wizyta 1.) spożywanie alkoholu lub narkotyków, które mogły wpłynąć na adherencję do protokołu badania w ocenie badacza;
3. Znaczące myśli samobójcze obecnie lub w ciągu 1 roku poprzedzającego skrining, wykazane odpowiedzią „tak” na pytania 4 lub 5 w skali C-SSRS; lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 2 lat;
4. Epizody psychiatryczne obecnie lub w historii, które w ocenie badacza nie były kontrolowane wystarczająco lekami przeciwpsychotycznymi 2. generacji i mogłyby wpływać na adherencję do protokołu;
5. Klinicznie istotny stan lub inny powód, który w ocenie badacza mógłby zakłócać udział pacjenta w badaniu lub sprawiać, że nie byłby on odpowiednim kandydatem do terapii;
6. Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości na lewodopę lub składniki badanego preparatu i/lub inne leki z tej samej klasy w historii;
7. Stan medyczny stanowiący przeciwwskazanie do terapii lewodopą;
8. Donacja lub utrata ≥ 550 ml krwi (w tym plazmaferaza) lub transfuzja jakiegokolwiek składnika krwi w ciągu 8 tyg. poprzedzających skrining;
9. Aktywna infekcja COVID-19, objawy związane z COVID-19 lub znana ekspozycja na COVID-19 w ciągu 14 dni poprzedzających skrining: Pacjent, który nie spełnił kryteriów dot. COVID-19 może być poddany ponownej ocenie po spełnieniu następujących kryteriów (częstość i czas wykonywania testów może być dostosowany w zależności od lokalnych wytycznych dla aktualnej sytuacji epidemiologicznej):
 - a. pacjent objawowy: ≥ 2 negatywne testy z rzędu przeprowadzone w odstępie ≥ 24 godzin po okresie ≥ 10 dni od ustąpienia objawów oddechowych;
 - b. pacjent bezobjawowy: ≥ 2 negatywne testy z rzędu przeprowadzone w odstępie ≥ 24 godzin po okresie ≥ 10 dni od pozytywnego wyniku testu;
10. Ciąża, karmienie piersią lub donacja komórek jajowych lub spermy w czasie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii.
11. Terapia z zastosowaniem eksperymentalnego leku w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania lub w ciągu 6 tyg. poprzedzających randomizację, w zależności, który z okresów jest dłuższy.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowe PK:**

- AE ogółem;
- AE o szczególnym znaczeniu;
- Odsetek pacjentów z oceną liczbową ≥ 5 i oceną literową $\geq D$ w skali ISES (skala oceny miejsca infuzji, ang. *Infusion Site Evaluation Scale*);
- Wyniki badań laboratoryjnych.

Pozostałe PK:

- Średnie czasu spędzanego w stanie *off* i *on*;
- Zmiana wyniku w skali PDSS-2;
- Średnia zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą skali MDS-UPDRS (I-IV)
- Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D-5L);
- Zmiana symptomów PD;

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FLD/FCD
Liczba pacjentów	244
Wiek [lata], średnia (SD)	63,9 (9,2)
Odsetek mężczyzn [%]	59,8
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD) ^a	5,9 (2,2) ^b

M15-741 [10–15]		
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD) ^a	6,5 (3,4) ^b	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD) ^a	1,0 (1,7) ^b	
MDS-UPDRS III, średnia (SD)	23,5 (11,5)	
Stosowane leki [%]	ARD	100
	inhibitory COMT	bd
	Inhibitory MAO-B	bd
Dzienna dawka lewodopy [mg] średnia [SD]	1064,9 (584,8)	
Interwencja i komparator		
Układ badania	Jednoramienne	
Schemat leczenia	Badanie składało się z 2 faz: Skryning (10-42 dni) w trakcie którego odbyły się 2 wizyty oraz 6-dniowy okres, podczas którego pacjenci zapoznawali się z dzienniczkiem PD Faza leczenia (52 tygodnie) zaczynała się 4-tygodniowym okresem optymalizacji dawki leku badanego oraz szybkości wlewu, po czym nastąpił 48-tygodniowy okres utrzymania leczenia.	
Interwencje	• FLD/FCD: 24-godzinny wlew podskórny foslewodopy-foskarbidopy w optymalnej dawce za pomocą pompy Cane Crono PAR Series 3	
Kointerwencje	• Bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	52 tyg. (dodatkowo 96 tyg. fazy przedłużonej – faza przedłużona nie została jeszcze zakończona)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Randomizacja	nd	
Ukrycie kodu alokacji	nd	
Zaślepienie	nd	
Utrata z badania, n/N (%)	107/244 (43,9) AE – 56 (23,0) Wycofanie zgody – 30 (12,3) Utrata z FU – 1 (0,4) Brak skuteczności – 11 (4,5) Problemy z obsługą systemu – 5 (2,0) Inne – 4 (1,6)	
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA ver 24.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	
Metoda analizy wyników	Sk: FAS (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku, oraz którzy mieli przynajmniej jeden wynik dotyczący skuteczności po baseline). Bp: SAS (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Australia, Belgia, Dania, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	AbbVie Inc.	

a) znormalizowany na 16-godzinny czas czuwania;
b) n=236

M15-739 [16–18]

Celem badania jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki 4 tygodniowej ciągłej infuzji preparatu ABBV-951 u dorosłych osób z chorobą Parkinsona (PD).

Kryteria włączenia

1. Wiek 30-85 lat;
2. Definitywne rozpoznanie idiopatycznej choroby Parkinsona (PD), odpowiadającej na lewodopę wg kryteriów UK Brain Bank
3. Pacjent niewystarczająco kontrolowany przy aktualnie stosowanym leczeniu w opinii badacza, doświadczający stanu „off” przez $\geq 2,5$ godziny dziennie;
4. Brak demencji w ocenie badacza oraz MMSE ≥ 24 .

Kryteria wykluczenia

1. Klinicznie istotne wartości elektrokardiogramu (EKG);
2. Historia istotnych schorzeń lub zaburzeń skórnych, które w opinii badacza mogłyby zakłócić wlew leku badanego lub ocenę badania;
3. Terapia z zastosowaniem eksperymentalnego leku w ciągu 6 tygodni poprzedzających podanie badanego leku;
4. Umiarkowana lub ciężka choroba nerek;
5. Uznanie przez badacza z jakiegokolwiek powodu, że uczestnik jest nieodpowiednim kandydatem do otrzymania badanego leku;
6. Pacjent/opiekun, który nie będzie w stanie zademonstrować prawidłowego użycia urządzeń (pompy do podawania leków i urządzenia do noszenia) nie zostanie dopuszczony do udziału w projekcie.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy: PK**

- Odsetek uczestników z reakcjami w miejscu infuzji;
- Liczba uczestników z niepożądanymi zdarzeniami;
- Odsetek uczestników z wyraźnie nieprawidłowymi wartościami parametrów życiowych;
- Skala oceny ciężkości samobójstwa (C-SSRS);
- Odsetek uczestników z potencjalnie klinicznie istotnymi wartościami laboratoryjnymi;
- Odsetek uczestników z potencjalnie klinicznie istotnymi wynikami elektrokardiogramu (EKG).

Pozostałe PK:

- Stężenie lewodopy w osoczu.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FLD/FCD
Liczba pacjentów	21
Wiek [lata], średnia (SD)	61,6
Odsetek mężczyzn [%]	62%
Czas spędzony w stanie off [h/d], średnia (SD)	bd
Czas spędzony w stanie on bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	bd
Czas spędzony w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	bd
MDS-UPDRS III, średnia (SD)	bd
ARD	bd
Stosowane leki [%]	inhibitory COMT
	Inhibitory MAO-B
Dzienna dawka lewodopy [mg] średnia [SD]	bd

Interwencja i komparator

Układ badania	Jednoramienne
Schemat leczenia	FLD/FCD podawana w ciągłej infuzji podskórnej (CSCI) przez 4 tygodnie.
Interwencje	• FLD/FCD: 24h wlew podskórny foslewodopy-foskarbidopy w optymalnej

M15-739 [16–18]	
dawce terapeutycznej przez 4 tygodnie	
Kointerwencje	• bd
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Randomizacja	nd
Ukrycie kodu alokacji	nd
Zaślepienie	nd
Utrata z badania, n/N (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	AbbVie

D.2. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

LEWODOPA Z KARBIDOPĄ PODAWANA DOJELITOWO

Olanow 2014 [20–22]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie (z podwójnym dostosowaniem dawki) badanie w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCIG względem BMT (lewodopa/karbidopa o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie)
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 30 lat; 1. Zaawansowana postać PD (wg UK Brain Bank) powikłana stanami off, które nie mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii^a; 2. Przyjmowanie stabilnych dawek lewodopy^b przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania; 3. Występowanie stanów <i>on</i> i <i>off</i> z łącznym czasem trwania stanów <i>off</i> co najmniej 3 godz. w ciągu dnia, potwierdzone zapisami w dzienniczku choroby; 4. Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Atypowy lub wtórny parkinsonizm; 2. Wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD; 3. Klinicznie istotne medyczne, psychiczne lub laboratoryjne nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogą wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku; 4. Przeciwwskazania do założenia PEG.

Olanow 2014 [20–22]

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *off* względem okresu wyjściowego

Pozostałe PK:

- średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez (drugorzędowy PK)
- średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* bez dyskinez
- średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* z nieuciążliwymi dyskinezami
- UPDRS (ogółem, I, II, III, IV)
- ogólne wrażenie poprawy (CGI-I)
- jakość życia (PDQ-39, EQ-5D)
- skala obciążenia opiekuna wg Zarita
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LCIG	BMT	
Liczba pacjentów	37	34	
Wiek [lata], średnia (SD)	63,7 (9,5)	65,1 (6,8)	
Odsetek mężczyzn [%]	24 (65%)	22 (65%)	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	6,3 (1,7)	7,0 (2,1)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	6,3 (2,7)	5,6 (3,2)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	1,0 (1,6)	1,2 (1,7)	
UPDRS I, średnia (SD)	1,8 (1,7)	1,8 (1,8)	
UPDRS II, średnia (SD)	11,6 (6,9)	11,8 (7,0)	
UPDRS III, średnia (SD)	18,1 (9,9)	22,5 (11,7)	
Stosowane leki [%]	ARD	59	76
	inhibitory COMT	49	44
	Inhibitory MAO-B	41	18
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	1005,4 (373,6)	1123,5 (477,9)	

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1
Schemat leczenia	<p>Po spełnieniu kryteriów włączenia do badania, wszystkim pacjentom zakładano PEG;</p> <p>Randomizacja do grup LCIG vs PLC</p> <p>Faza dostosowywania dawki: przez pierwsze 4 tyg. u pacjentów w obu grupach można było dostosowywać dawkowanie (raz dziennie przez pierwsze 2 tyg. podczas pobytu w szpitalu, następnie raz w tygodniu podczas ustalonych wizyt);</p> <p>Faza podtrzymywania dawki: przez następne 8 tyg. pacjenci stosowali ustalone w fazie dostosowywania, stabilne dawkowanie przydzielonego leczenia.</p>
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • LCIG: lewodopa/karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, rano w dawce bolusowej (5–10 ml), a następnie we wlewie ciągłym przez resztę dnia (ok. 16 godzin, wlew zatrzymywano na noc) oraz placebo w postaci tabletek doustnych; • BMT: lewodopa/karbidopa (100 mg / 25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie w podzielonych dawkach w ciągu dnia (ok. 16 godzin) oraz placebo w postaci żelu dojelitowego (sam roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy). <p>W obu grupach zastosowano pompę CADD-Legacy, Smiths Medical.</p>

Olanow 2014 [20–22]	
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (z wyjątkiem apomorfiny) dozwolone pod warunkiem, że pacjent przyjmował stałe dawki 4 tyg. przed włączeniem do badania i dawkowanie nie uległo zmianie w trakcie badania; • Dopuszczalne było stosowanie (open label) terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów <i>off</i>.
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg. (dodatkowo 52 tyg. w badaniu <i>extension</i> ^e)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	Centralna randomizacja blokowa w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie	<ul style="list-style-type: none"> • Tak, podwójne (badacze, pacjenci), osoby oceniające wyniki zaślepione do momentu zablokowania bazy danych; • dla zapewnienia prawidłowego zaślepienia lekarzy i pacjentów w badaniu, każda zmiana dawkowania leczenia aktywnego lub placebo musiała być odwzorowana przez odpowiednią zmianę dawkowania pozostałej terapii w danej grupie w taki sposób, że zmiany w dawkowaniu placebo i aktywnego leczenia były przeprowadzane jednocześnie
Utrata z badania, n/N (%)	2/37 (5,4) opis prawidłowy: AE ^d – 1 (2,7) niezgodność z protokołem - 1 (2,7) 3/34 (8,8) opis prawidłowy: AE ^e – 2 (5,9) brak skuteczności terapii – 1 (2,9)
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	<i>MedDRA</i>
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	SK: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, poddani przynajmniej jednej ocenie poza okresem wyjściowym, łącznie 69 pacjentów) BP: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, u których dokonano założenia PEG)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Pn., Nowa Zelandia, Niemcy)
Sponsor badania	AbbVie Inc.
<p>a) Zoptymalizowana terapia obejmowała stosowanie lewodopy/karbidopy (agonisty dopaminy) i leku lub leków należących do przynajmniej jednej innej klasy (inhibitory MAO B lub COMT) w sposób uznany przez lekarza za odpowiedni; b) Pacjenci, którzy przyjmowali doustne preparaty lewodopy o przedłużonym uwalnianiu, byli dopuszczani do udziału w badaniu pod warunkiem zmiany leczenia na odpowiadające doustne dawki lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu; c) Do badania <i>extension</i> mogli być włączani pacjenci, którzy ukończyli 12 tygodniową, zaślepioną fazę badania, i którzy wykazali dobrą odpowiedź (potwierdzoną poprawą wyników w skalach UPDRS, PDQ39 lub CGI-I) na leczenie lewodopą karbidopą w postaci żelu dojelitowego lub tabletek doustnych o natychmiastowym uwalnianiu; d) halucynacje i zaburzenia psychiatryczne; e) 1 przypadek zapalenia otrzewnej oraz 1 przypadek dysfunkcji stomii.</p>	
DYSCOVER [23, 24]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie otwarte prowadzone w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem LCID względem BMT (optymalna terapia doustna)	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 5. Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta lub opiekuna przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem; 6. Wiek ≥ 30 lat w czasie wizyty 3.; 7. Chęć i zdolność do przestrzegania protokołu; 8. Idiopatyczna choroba Parkinsona wg kryteriów UKPDS Brain Bank; 9. Choroba Parkinsona reagująca na lewodopę z objawami fluktuacji motorycznych pomimo zoptymalizowanej terapii w ocenie badania; 	

DYSCOVER [23, 24]

10. UDysRS ≥ 30 w czasie wizyty 3. wg kryteriów Central Blinded Rater's score;
11. Zgodność zapisów pacjenta w dzienniczku choroby z oceną badacza na poziomie $\geq 75\%$ z przynajmniej 1-krotną zgodnością w ocenie stanu „off”, „on niezależnie od dyskinezi”, „on z dyskinezią”;
12. Pacjent lub opiekun musi być zdolny do uzupełnienia dzienniczków a także obsługi urządzenia;
13. Po zakończeniu badania pacjent może podjąć terapię duodopą zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Kryteria wykluczenia

1. Głównie dyskineza dwufazowa w ocenie badacza;
2. Wcześniejsza terapia LCIG lub leczenie chirurgiczne, w tym DBS, transplantacja komórek;
3. Jednoczesny udział w innym badaniu eksperymentalnych lub obserwacyjnych;
4. Brak motywacji lub niewystarczające umiejętności językowe;
5. Kliniczne istotne napady snu lub zachowań impulsywnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających skringing;
6. Obecnie lub w historii nadużywanie alkoholu lub narkotyków (wg kryteriów DSM-V-TR) w ciągu 12 mies. poprzedzających skringing;
7. Obecne niekontrolowane, ostre zaburzenia psychiatryczne lub pierwotne zaburzenia o charakterze dwubiegunowości, schizofrenii, obsesyjno-kompulsywnym lub duży epizod depresji z cechami psychotycznymi wg kryteriów DSM-V-TR;
8. Niejasna diagnoza PD z podejrzeniem zespołu parkinsonowskiego, w tym parkinsonizm wtórny, atypowy lub inna choroba neurodegeneracyjna, która może dawać zbliżone objawy;
9. MMSE < 24 w czasie wizyty 1. lub istotne zaburzenia poznawcze, które w ocenie badacza mogłyby zakłócać udział pacjenta w badaniu.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK:**

- Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dyskinezy, mierzona za pomocą skali UDysRS w 12 tyg. badania.

Pozostałe PK:

- średnia zmiana czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez;
- ogólne wrażenie poprawy (CGI-C);
- jakość życia pacjentów (PDQ-8);
- UPDRS (II i III);
- znormalizowany czas spędzony w stanie on bez dyskinez lub uciążliwych dyskinez;
- ocena ruchu mimowolnego za pomocą zmodyfikowanej skali mAIMS;
- ocena bólu za pomocą skali KPPS;
- profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	LCIG	BMT
Liczba pacjentów	28	33
Wiek [lata], średnia (SD)	69,3 (7,0)	68,7 (7,2)
Odsetek mężczyzn [%]	43	52
Czas spędzony w stanie off [h/d], średnia (SD)	4,8 (2,4) ^a	4,0 (3,0) ^b
Czas spędzony w stanie on bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	3,8 (2,9) ^a	5,2 (3,6) ^b
Czas spędzony w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	2,4 (1,8) ^a	2,3 (3,1) ^b
UPDRS I, średnia (SD)	bd	Bd
UPDRS II, średnia (SD)	18,3 (6,4) ^a	18,4 (6,4)
UPDRS III, średnia (SD) ^c	26,3 (6,7) ^a	25,4 (10,9)
Stosowane leki [%]	ARD	bd
	inhibitory COMT	bd
	Inhibitory MAO-B	bd
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	bd	Bd

DYSCOVER [23, 24]			
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1		
Schemat leczenia	<p>Badanie składało się z 3 faz:</p> <p>Skryning: czas trwania 30-67 dni. Podczas tej fazy badania zbierano dane z dzienników pacjentów oraz stabilizowano terapię przeciw-PD. Na końcu fazy pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: LCIG lub BMT.</p> <p>Faza leczenia: podczas której pacjenci przyjmowali terapię zgodnie z randomizacją</p> <p>Faza obserwacji: dotyczy wyłącznie pacjentów z grupy LCIG, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali badanie. 7 dni po usunięciu PEG zostali oni poddani wizycie kontrolnej.</p>		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • LCIG: lewodopa/karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym. Dawka leku każdego uczestnika została indywidualnie zoptymalizowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. U pacjentów zastosowano pompę CADD-Legacy, Smiths Medical • BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia. 		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię amantadyną, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie LCIG dopuszczalne było stosowanie (open label) terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się stanów <i>off</i> .		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	12 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem państwa.		
Ukrycie kodu alokacji	Bd		
Zaślepienie	Nd		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 20px;">5/28 (17,9) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 3 (10,7) AE – 1 (3,6) Inne – 1 (3,6)</td> <td>4/33 (12,1) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 3 (9,1) inne – 1 (3,0)</td> </tr> </table>	5/28 (17,9) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 3 (10,7) AE – 1 (3,6) Inne – 1 (3,6)	4/33 (12,1) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 3 (9,1) inne – 1 (3,0)
5/28 (17,9) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 3 (10,7) AE – 1 (3,6) Inne – 1 (3,6)	4/33 (12,1) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 3 (9,1) inne – 1 (3,0)		
Metodyka implementacji danych utraconych	Brak implementacji (model MMRM)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA ver. 22.0		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	<p>Sk: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę ocenianego leku po założeniu PEG-J)</p> <p>Bp: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którym założono PEG-J)</p>		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Finlandia, Grecja, Węgry, Włochy, Słowacja, Hiszpania)		
Sponsor badania	AbbVie Inc.		

a) n=27; b) n=32; c) UPDRS III mierzone podczas stanu on.

INSIGHTS [25, 26]

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3b prowadzone metodą otwartej próby zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LCIG w porównaniu do BMT w populacji pacjentów z zaawansowaną PD

INSIGHTS [25, 26]**Kryteria włączenia**

1. Pisemna świadoma zgoda uzyskana od pacjenta lub opiekuna przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;
2. Wiek ≥ 30 lat;
3. Idiopatyczna choroba Parkinsona wg kryteriów UKPDS Brain Bank;
4. Utrzymujące się objawy fluktuacji motorycznych pomimo zoptymalizowanej terapii;
5. Choroba Parkinsona reagująca na lewodopę;
6. Pacjent i/lub opiekun musi być zdolny do uzupełnienia dzienników a także obsługi urządzenia;
7. Po zakończeniu badania pacjent może podjąć terapię duodopą zgodnie z lokalnymi wytycznymi;
8. PDSS-2 ≥ 18 w baseline;
9. Dla kobiet w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążyowego, stosowanie ≥ 1 wymienionej w protokole metody antykoncepcji;
10. Dla mężczyzn aktywnych seksualnie z kobietą o potencjale rozrodczym: stosowanie ≥ 1 wymienionej w protokole metody antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

1. Niejasna diagnoza PD z podejrzeniem zespołu parkinsonowskiego, w tym parkinsonizm wtórny, atypowy lub inna choroba neurodegeneracyjna, która może dawać zbliżone objawy;
2. Wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD;
3. Dyskontynuacja apomorfiny w ciągłym wlewie w ciągu 3 mies. poprzedzających skrining;
Deficyt neurologiczny, który mógłby zakłócić ocenę w trakcie badania;
Znana nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub znaczniki radioceniujące;
Przeciwwskazania do stosowania lewodopyl
4. Kliniczne istotne napady snu lub zachowań impulsyjnych w okresie 3 miesięcy poprzedzających skrining;
5. Obecnie lub w historii nadużywanie alkoholu lub narkotyków (wg kryteriów DSM-V-TR) w ciągu 12 mies. poprzedzających skrining;
6. Obecnie niekontrolowane, ostre zaburzenia psychiatryczne lub pierwotne zaburzenia o charakterze dwubiegunowości, schizofrenii, obsesyjno-kompulsywnym lub duży epizod depresji z cechami psychotycznymi wg kryteriów DSM-V-TR;
7. Obecne lub w historii objawy psychotyczne lub urojenia w ciągu 3 mies. poprzedzających skrining;
MMSE < 24 lub istotne zaburzenia poznawcze, które w ocenie badacza mogłyby zakłócać udział pacjenta w badaniu;
ALT lub AST powyżej 3xULN lub inne zaburzenia parametrów laboratoryjnych klinicznie istotne w ocenie badacza lub które mogłyby zaburzać ocenę bezpieczeństwa;
Obecne klinicznie istotne zaburzenia hematologiczne, autoimmunologiczne, endokrynne, sercowo-naczyniowe, nerkowe lub żołądkowo-jelitowe, które mogłyby zaburzać udział w badaniu;
Obecne lub w historii zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, nerkowe lub inne, które mogłyby zakłócać proces absorpcji, dystrybucji, metabolizmu lub eliminacji badanego leku;
Choroba nowotworowa z wyjątkiem raka szyjki in situ lub raka podstawnomórkowego skóry w ciągu 5 lat poprzedzających skrining;
Planowana operacja w czasie trwania badania;
Ekspozycja na eksperymentalny lek w ciągu 30 dni poprzedzających skrining;
Wcześniejsza ekspozycja na LCIG lub udział w badaniu LCIG;
Udział w innym badaniu klinicznym;
Przeciwwskazanie do założenia PEG lub pacjent wysokiego ryzyka w oparciu o ocenę gastroenterologiczną;
8. Znaczące myśli samobójcze obecnie lub w ciągu 1 roku poprzedzającego skrining, wykazane odpowiedzią „tak” na pytania 4 lub 5 w skali C-SSRS; lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 2 lat;
Niski poziom witaminy B12 lub niski normalny poziom witaminy B12 (< 300 pg/ml) z podwyższonym poziomem kwasu metylomalonowego podczas wizyty 1.;
Stosowanie narkotyków lub medycznej marihuany;
9. Uznanie przez badacza z jakiegokolwiek powodu, że uczestnik jest nieodpowiednim kandydatem do otrzymania LCIG;
10. Ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii;
11. Planowanie ojcostwa lub donacji spermy w trakcie badania lub w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowe PK:**

- Średnia zmiana względem baseline wyniku NMSS w 26 tyg.;
- Średnia zmiana względem baseline wyniku zmodyfikowanego PDSS-2 w 26 tyg.

Pozostałe PK:

- Jakość życia pacjentów (PDQ-8);
- Ogólne wrażenie poprawy (CGI-C);
- UPDRS (I, II, III i IV);
- Zmiana wyniku PAS;
- Zmiana wyniku GDS-15;
- Ocena bólu za pomocą skali KPPS;
- PGIC;
- profil bezpieczeństwa.

INSIGHTS [25, 26]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	LCIG	BMT
Liczba pacjentów	43	44
Wiek [lata], średnia (SD)	66,9 (7,3)	68,6 (6,2)
Odsetek mężczyzn [%]	67,4	54,5
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	Bd	Bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	bd	Bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	Bd	Bd
UPDRS I, II i III, średnia (SD)	45,5 (18,0)	47,5 (14,9)
UPDRS IV, średnia (SD)	9,1 (3,4)	8,5 (3,2)
Stosowane leki [%]	ARD	bd
	inhibitory COMT	bd
	Inhibitory MAO-B	bd
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	bd	Bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na kraj	
Schemat leczenia	<p>Badanie składało się z 3 faz:</p> <p>Faza skringingu (30-67 dni): podczas której odbywały się szkolenia oraz stabilizacja dotychczasowego leczenia. Na końcu fazy pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: LCIG lub BMT.</p> <p>Faza leczenia (26 tyg): podczas której pacjenci przyjmowali terapię zgodnie z randomizacją. W fazie leczenia dawkę LCIG dostosowywano indywidualnie dla każdego pacjenta przez pierwsze 28 dni. Następnie dawka leku powinna być stabilna.</p> <p>Faza obserwacji: dotyczy wyłącznie pacjentów z grupy LCIG, 7 dni po usunięciu PEG zostali poddani wizycie kontrolnej.</p>	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • LCIG: lewodopa/karbidopa we wlewie dojelitowym. Dawka leku każdego uczestnika została indywidualnie zoptymalizowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. U pacjentów zastosowano PEG-J. • BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia. 	
Kointerwencje	<p>Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię preparatami lewodopy, jeśli przyjmowali ją przed rozpoczęciem badania. W grupie LCIG dopuszczalne było stosowanie wszystkich leków przeciw PD (z wyjątkiem ciągłego podskórnego podania lewodopy i apomorfiny) po 28 dniu od rozpoczęcia terapii LCIG, jeśli było to konieczne do leczenia objawów PD.</p>	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	26 tyg.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem państwa.	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Nd	

INSIGHTS [25, 26]		
Utrata z badania, n/N (%)	7/45 (15,6), opis prawidłowy AE: 2 (4,4) Wycofanie zgody: 3 (6,7) Brak skuteczności: 3 (6,7)	3/44 (6,8), opis prawidłowy AE: 2 (4,5) Wycofanie zgody: 1 (2,3)
Metodyka implementacji danych utraconych	Model MMRM	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA ver. 23.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Kanada, Niemcy, Grecja, Włochy, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja)	
Sponsor badania	AbbVie Inc.	

Weaver 2009 [27–29]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie otwarte prowadzone w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem BMT (optymalna terapia doustna)		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 21 lat; 2. Potwierdzona idiopatyczna PD, ≥ 2 pkt wg Hoehn and Yahr przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii; 3. PD reagująca na lewodopę; 4. Utrzymujące się objawy PD (np. fluktuacje ruchowe, dyskinezy) pomimo przyjmowania leków; 5. ≥ 3 h/dobę ze słabą funkcją motoryczną lub kontrolą objawów; 6. Stabilne przyjmowanie leków przez ≥ 1 mies. przed rozpoczęciem badania. 		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zespoły atypowe; 2. Przebyty zabieg chirurgiczny w leczeniu PD w wywiadzie; 3. Przeciwwskazania do zastosowania chirurgicznej metody leczenia; 4. Aktywne nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 5. Demencja. 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: • średnia zmiana czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez w 6 mies.		
Pozostałe PK: • UPDRS III; • jakość życia; • ocena funkcji neuropoznawczych; • profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DBS	BMT
Liczba pacjentów	121	134
Wiek [lata], średnia (SD)	62,4 (8,8)	62,3 (9,0)
Odsetek mężczyzn [%]	81	82
Czas spędzony w stanie off [h/d], średnia (SD)	Bd	bd
Czas spędzony w stanie on bez dyskinez [h/d],	6,4 (2,7)	7,0 (2,9)

Weaver 2009 [27–29]			
średnia (SD)			
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	4,4 (3,1)	4,2 (3,1)	
UPDRS I, średnia (SD)	2,6 (2,0)	2,7 (2,0)	
UPDRS II, średnia (SD)	19,1 (5,9)	19,7 (6,1)	
UPDRS III, średnia (SD) ^c	43,0 (13,5)	43,2 (11,3)	
Stosowane leki [%]	ARD	Bd	bd
	inhibitory COMT	Bd	bd
	Inhibitory MAO-B	Bd	bd
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	Bd	bd	
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1		
Schemat leczenia	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: DBS oraz BMT. Pacjenci zrandomizowani do grupy DBS zostali poddani ponownej randomizacji w celu alokacji elektrod – STN lub GBi. Implantacja DBS nastąpiła w ciągu miesiąca od randomizacji.		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • DBS: stała stymulacja, dwie elektrody. Pacjentom zaimplantowano system Kinetra, Medtronic • BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia. 		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	6 mies.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	Tak, ze stratyfikacją względem miejsca badania i wieku (<70 vs ≥70 lat)		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	brak		
Utrata z badania, n/N (%)	13/121 (10,7) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 2 (1,7) Problem medyczny lub psychologiczny – 7 (5,8) zgon – 1 (0,8) Brak danych FU – 3 (2,5)	18/134 (13,4) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 7 (5,2) Wycofanie z powodu przydziału do grupy BMT – 2 (1,5) Wycofanie po zakończeniu oceny grupy BMT – 6 (4,5) Brak danych FU – 3 (2,2)	
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane były zbierane i zakodowane pod kątem ich związku przyczynowego z badanym urządzeniem, progresją choroby Parkinsona, leczeniem choroby Parkinsona, terapią stymulacyjną lub zabiegiem chirurgicznym. O ocenie nasilenia zdarzenia decydował główny badacz ośrodka.		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	ITT		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	US Department of Veterans Affairs		

PD SURG [30]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie otwarte prowadzone w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS + BMT względem BMT		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zdiagnozowana PD wg kryteriów UK Brain Bank; 2. DRS-II \geq 5 3. Pacjenci kwalifikujący się do interwencji chirurgicznej; 4. Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 po roku terapii względem wartości wyjściowych Pozostałe PK: <ul style="list-style-type: none"> • UPDRS (ogółem, I, II, III i IV); • ocena funkcji neuropoznawczych; • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DBS + BMT	BMT
Liczba pacjentów	183 ^a	183
Wiek [lata], średnia [zakres]	59 [37-79]	59 [36-75]
Odsetek mężczyzn [%]	68	74
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	Bd	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	Bd	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	Bd	bd
UPDRS I, średnia (SD)	Bd	bd
UPDRS II, średnia (SD)	Bd	bd
UPDRS III, średnia (SD) ^c	Bd	bd
Stosowane leki [%]	ARD	98
	inhibitory COMT	56
	Inhibitory MAO-B	54
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	Bd	bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: DBS+BMT oraz BMT.	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • DBS: stała stymulacja, STN lub GPi. Implantacja systemu następowała w ciągu 4 tyg. od randomizacji. Technika chirurgiczna, postępowanie pooperacyjne oraz ustawienie stymulatora dla każdego pacjenta podlegało decyzji miejscowego klinicysty. • BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia obejmowała apomorfinę, antagonistów dopaminy, inhibitory MOA-B, COMT, 	

PD SURG [30]		
amantafynę lub inne leki stosowane w leczeniu PD..		
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji	1 rok	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Tak, randomizacja centralna przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo ze stratyfikacją względem wieku, czasu od diagnozy, skali Hoehn and Yahr, przyczyny konieczności wykonania operacji, rodzaju operacji oraz regionu	
Ukrycie kodu alokacji	Tak, wykorzystano metodę IWRS	
Zaslepienie	brak	
Utrata z badania, n/N (%)	21/183 (11,5) opis prawidłowy: Odmowa operacji – 1 (0,5) Zgon – 2 (1,1) Brak danych FU – 18 (9,8)	30/183 (16,4) opis prawidłowy: Wycofanie z badania – 4 (2,2) zgon – 1 (0,5) Brak danych FU – 25 (13,7)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące wartości w wynikach domeny PDQ-39 zostały imputowane za pomocą algorytmu maksymalizacji oczekiwań	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, dla których dostępne są wyniki po roku obserwacji) ^a	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (UK)	
Sponsor badania	UK Medical Research Council and Parkinson's UK	

a) 5 pacjentów z grupy DBS nie przeszło operacji; b) ocena zgodna z randomizacją, bez względu na ostatecznie otrzymane leczenie.

Deuschl 2006 [31, 32]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie otwarte prowadzone w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem DBS względem BMT	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 20-75 lat; 2. Zdiagnozowana idiopatyczna PD zgodnie z kryteriami UKPS Brain Bank od przynajmniej 5 lat; 3. Obecność objawów motorycznych lub dyskinezji związanych z chorobą Parkinsona ograniczających codzienną aktywność pomimo stosowania optymalnej terapii medycznej; 4. Brak demencji lub poważnych chorób psychicznych 5. Brak przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego. 	
Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Demencja (MDRS \leq 130); 2. Znacząca choroba psychiczna, tj. obecnie lub w historii psychoza lub ciężka depresja zdiagnozowane przez psychiatrę; 3. Przeciwwskazania do operacji. 	
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 oraz UPDRS III w 6 mies. względem wartości wyjściowych Pozostałe PK: <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana dyskinezji mierzona za pomocą skali dyskinezji, UPDRS II oraz skali Schwab and England; 	

Deuschl 2006 [31, 32]

- UPDRS III;
- ocena funkcji poznawczych za pomocą skali MDRS oraz neuropsychicznych za pomocą skali MADRS oraz BPRS;
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	DBS	BMT
Liczba pacjentów	78	78
Wiek [lata], średnia (SD)	60,5 (7,4)	60,8 (7,8)
Odsetek mężczyzn [%]	64	64
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	bd	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	bd	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	bd	bd
UPDRS I, średnia (SD)	bd	bd
UPDRS II, średnia (SD)	bd	bd
UPDRS III, średnia (SD) ^c	bd	bd
Stosowane leki [%]	ARD	bd
	inhibitory COMT	bd
	Inhibitory MAO-B	bd
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	1176 (517)	1175 (461)

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1
Schemat leczenia	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: DBS oraz BMT.
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • DBS: stała stymulacja, dwie elektrody. Nasilenie impulsów ustalone było indywidualnie dla każdego pacjenta. Odpowiednie nasilenie określone zostało jako istotny wpływ na objawy PD przy najmniejszej intensywności stymulacji. Pacjentom implantowano system Kinetra, Medtronic • BMT: kontynuacja dotychczasowego leczenia.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji	6 mies.

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA	
Randomizacja	Tak. Ośrodki rekrutowały pacjentów w parach, po czym jeden pacjent został losowo przydzielony do DBS, natomiast drugi do BMT	
Ukrycie kodu alokacji	Tak, przydział losowy, brak szczegółowych informacji	
Zaślepienie	Brak	
Utrata z badania, n/N (%)	8/78 (10,3) opis prawidłowy: Brak operacji z powodów medycznych – 2 (2,6) Zgon – 3 (3,8) Utrata z FU – 3 (3,8)	7/78 (9,0) opis prawidłowy: Wycofanie zgody – 4 (5,1) zgon – 1 (1,3) Utrata z FU – 2 (2,6)
Metodyka implementacji danych utraconych	Brakujące wartości w wynikach domeny PDQ-39 oraz UPDRS III zostały	

Deuschl 2006 [31, 32]		
imputowane jako najgorszy wynik w grupie DBS oraz najlepszy wynik w grupie BMT (podejście konserwatywne)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	ITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy, Austria)	
Sponsor badania	German Parkinson Study Group (GPS)	
TOLEDO [33, 34]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia z wykorzystaniem APO względem PLC		
Kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 30 lat; 2. Zdiagnozowana PD wg kryteriów Queen Square Brain Bank w okresie ≥ 3 lat przed rozpoczęciem badania; 3. Fluktuacje ruchowe związane z lewodopą, niedostatecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii (≥ 4 dobowe dawki lewodopy oraz zoptymalizowana w ocenie badacza) 4. Punktacja w skali Hoehn and Yahr ≤ 3 w stanie „on” oraz 2-5 w stanie „off”; 5. Stabilna dawka terapii doustnej przez ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania; 6. Możliwość subiektywnego odróżnienia stanów on i off oraz stanów on z kłopotliwą lub niekłopotliwą dyskinezą od stanów on bez dyskinezy; 7. Stany off utrzymujące się średnio przez ≥ 3 godziny dziennie (min. 2 h każdego dnia) w ciągu 2 dni udokumentowane w dzienniczku choroby. 		
Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wtórne oraz atypowe zespoły parkinsonowe; 2. Wcześniejsze stosowanie wlewno apomorfiny oraz stosowanie wielokrotnych wstrzyknięć apomorfiny, dojelitowej lewodopy lub innych leków neuroleptycznych w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania; 3. Poważne zastygnięcia (<i>freezing</i>) prowadzące do upadków w fazie „on”; 4. Istotna klinicznie niestabilność postawy w fazie „on”; 5. Objawowe, istotne klinicznie niekontrolowane niedociśnienie ortostatyczne, wydłużony czas trwania odstępu QT, klinicznie istotny spadek funkcji poznawczych lub przynajmniej umiarkowana psychoza w ciągu roku poprzedzającego badanie. 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK:		
<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego 		
Pozostałe PK:		
<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako redukcja czasu off o ≥ 2h • punktacja PGIC • średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez uciążliwych dyskinez • średnia zmiana dawki lewodopy • MDS-UPDRS-III • jakość życia (PDQ-8) • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	APO	PLC+BMT
Liczba pacjentów	53	53
Wiek [lata], średnia (SD)	63,6 (9,3)	63,0 (8,3)

TOLEDO [33, 34]			
Odsetek mężczyzn [%]	64	60	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	6,69 (2,23)	6,76 (2,51)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	8,52 (2,36)	8,56 (2,39)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	bd	bd	
UPDRS I, średnia (SD)	bd	bd	
UPDRS II, średnia (SD)	bd	bd	
UPDRS III, średnia (SD) ^c	30,6 (13,65)	28,02 (15,25)	
Stosowane leki [%]	ARD	91	79
	inhibitory COMT	60	62
	Inhibitory MAO-B	43	38
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	920,4 (518,7)	989,0 (461,4)	
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1		
Schemat leczenia	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: APO oraz PLC+BMT.		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • APO: podskórna infuzja ciągła za pomocą pompy infuzyjnej CRONO APO. Każdy pacjent otrzymywał dawkę zindywidualizowaną przy szybkości przepływu godzinowego 3-8 mg. APO podawano przez około 16 godzin w ciągu dnia. Leczenie rozpoczynano podczas pobytu pacjenta w szpitalu trwającego 5-10 dni, podczas którego pacjenci i opiekunowie zostali przeszkoleni w zakresie systemu infuzyjnego. Dostosowanie dawki trwało przez pierwsze 4 tyg. badania. Przez kolejne 8 tygodni dawka leku powinna pozostać stabilna. • PLC+BMT: Pacjenci w grupie PLC za pomocą pompy otrzymywali sól fizjologiczną. Dodatkowo wszyscy pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie. 		
Kointerwencje	W badaniu dopuszczono możliwość stosowania leczenia ratunkowego w postaci lewodopy w dawce 300 mg/dzień.		
Okres interwencji/obserwacji	12 tyg + 52 tyg. FU ^a		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	Tak, randomizacja centralna przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo		
Ukrycie kodu alokacji	Tak, przydział losowy, brak szczegółowych informacji		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie, opis prawidłowy		
Utrata z badania, n/N (%)	0/53 (0) opis prawidłowy	1/54 (1,9) opis prawidłowy: Utrata z FU – 1 (1,9)	
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA ver. 19.0		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Metoda analizy wyników	FAS (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, oraz u których dostępny był przynajmniej jeden wynik pomiaru PK)		

TOLEDO [33, 34]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Dania, Francja, Niemcy, Hiszpania, Holandia, UK)
Sponsor badania	Britannia Pharmaceuticals Ltd.

a) W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 12 tygodniowy okres badania – w fazie przedłużonej pacjenci przyjmowali APO OL.

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania RCT

E.1.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji

Tabela 83.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania M15-736 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Soileau 2022
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	FLD/FCD
Komparator:	BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych czasu „on” bez kłopotliwych dyskinez, mierzona za pomocą dzienniczka PD w 12 tyg. badania
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	TD [95% CI]: 1,75 [0,46; 3,05]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek z wykorzystaniem systemu IRT	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie podwójnie zaślepię, zarówno pacjenci jak i badacze (z personelem, farmaceutami, pielęgniarkami i lekazami) do końca nie byli świadomi przydzielonej interwencji	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nd	Nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Nd	Nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Nd	Nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	FAS (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, oraz którzy mieli co najmniej jeden wynik po baseline)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Nd	Nd
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza FAS, odnotowano wysoką utratę z badania (35% w grupie leczonej systemem FLD/FCD i 8% w grupie BMT)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nd	Nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nd	Nd
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czas spędzony w stanie „on” bez kłopotliwych dyskinez mierzona za pomocą dzienniczka PD jest możliwy do obiektywnego zmierzenia	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie, badanie podwójnie zaślepienie	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nd	Nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nd	Nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. mixed-effect model with repeated measures).	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.1.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

Tabela 84.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Olanow 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Olanow 2014	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	system DuoDopa	Komparator: BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	system DuoDopa: -4,04 (0,65) BMT: -2,14 (0,66)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Centralna randomizacja blokowa, przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Tak, podwójne (badacze, pacjenci), osoby oceniające wyniki zaślepione do momentu zablokowania bazy danych	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, poddani przynajmniej jednej ocenie poza okresem wyjściowym, łącznie 69 pacjentów)	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (5,4% w grupie leczonej LCIG i 8,8% w grupie BMT).	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF)	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	czas spędzony w stanie <i>off</i> , jest możliwy do obiektywnego zmierzenia	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie zaślepienie	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

Tabela 85.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DYSCOVER na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Freire-Alvarez 2021	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	LCIG	Komparator: BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dyskinezy, mierzona za pomocą skali UDysRS w 12 tyg. badania	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LCIG: -17,37 (2,79) BMT: -2,33 (2,56)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PW
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane, brak szczegółowych informacji na temat randomizacji	PW
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak, badanie otwarte, bez zaślepienia	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie, wszyscy pacjenci przyjmowali interwencję, do której zostali zrandomizowani	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę ocenianego leku po założeniu PEG-J)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (18% w grupie LCIG i 12% w grupie BMT).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czas spędzony dyskineza mierzona z pomocą skali UDysRS jest możliwa do obiektywnego zmierzenia	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwarte bez zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Obiektywny punkt końcowy – brak zaślepienia nie wpływa na jego ocenę	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 86.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania INSIGHTS na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Chung 2022	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	LCIG	Komparator: BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Średnia zmiana względem baseline wyniku zmodyfikowanego PDSS-2 w 26 tyg.	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM [95% CI]: 1,6 [-3,2; 6,3]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PN
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane, brak szczegółowych informacji na temat randomizacji	PN
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak, badanie otwarte, bez zaślepienia	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie, wszyscy pacjenci przyjmowali interwencję, do której zostali zrandomizowani	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (16% w grupie LCIG i 7% w grupie BMT).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Do analizy wyników wykorzystano model mieszany dla powtarzanego pomiaru (MMRM), którego zastosowanie znosi konieczność implementacji brakujących danych do uzyskania wiarygodnego wyniku	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Nd	nd
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych NMSS jest możliwa do obiektywnego zmierzenia	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwarte bez zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Obiektywny punkt końcowy – brak zaślepienia nie wpływa na jego ocenę	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorządowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>).	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 87.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Weaver 2009 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Weaver 2009	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	DBS	Komparator: BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input checked="" type="checkbox"/> średnia zmiana czasu spędzanego w stanie on bez uciążliwych dyskinez w 6 mies.	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	DBS: 4,6 [3,8 – 5,3] BMT: 0 [-0,5 – 0,5]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PZ
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane, brak szczegółowych informacji na temat randomizacji	PZ
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak, badanie otwarte, bez zaślepienia	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie, wszyscy pacjenci przyjmowali interwencję, do której zostali zrandomizowani	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (11% w grupie leczonej DBS i 13% w grupie BMT).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF)	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czas spędzony w stanie <i>on</i> , jest możliwy do obiektywnego zmierzenia	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwarte bez zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Obiektywny punkt końcowy – brak zaślepienia nie wpływa na jego ocenę	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Pomiar był obiektywny.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 88.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PD SURG na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	PD SURG
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DBS+BMT
Komparator:	BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD: -5.6 (-8.9 to -2.4)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo, ze stratyfikacją względem wieku, czasu od diagnozy, skali Hoehn and Yahr, przyczyny konieczności wykonania operacji, rodzaju operacji oraz regionu	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak, badanie otwarte, bez zaślepienia	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	5 pacjentów z grupy DBS nie przeszło operacji	T
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Pacjenci byli oceniani zgodnie z grupą, do której zostali zrandomizowani	N
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, dla których dostępne są wyniki po roku obserwacji)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (11,5% w grupie leczonej DBS i 16% w grupie BMT).	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brakujące wartości w wynikach domeny PDQ-39 zostały imputowane za pomocą algorytmu maksymalizacji oczekiwań	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Jakość życia pacjentów mierzona za pomocą kwestionariusza PDQ-39 jest subiektywnym punktem końcowym, mierzonym za pomocą dedykowanego kwestionariusza	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwarte bez zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Punkt końcowy oceniany za pomocą dedykowanego kwestionariusza – brak zaślepienia nie wpływa na ocenę osoby oceniającej	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów za pomocą dedykowanego kwestionariusza.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 89.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Deuschl 2006 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Deuschl 2006	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	DBS	Komparator: BMT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
	Zmiana jakości życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza PDQ-39 oraz UPDRS III w 6 mies. względem wartości wyjściowych	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
	DBS: 9.5±15.3 BMT: -0.2±11.2	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane. Ośrodki rekrutowały pacjentów w parach, po czym jeden pacjent został losowo przydzielony do DBS, natomiast drugi do BMT	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak, badanie otwarte, bez zaślepienia	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	5 pacjentów z grupy DBS nie przeszło operacji	T
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Pacjenci byli oceniani zgodnie z grupą, do której zostali zrandomizowani	N
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu	Pewne zastrzeżenia	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (10% w grupie leczonej DBS i 9% w grupie BMT).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Posłużono się podejściem konserwatywnym - brakujące wartości w wynikach domeny PDQ-39 oraz UPDRS III zostały imputowane jako najgorszy wynik w grupie DBS oraz najlepszy wynik w grupie BMT	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu	niskie	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Jakość życia jest punktem subiektywnym, natomiast średnia zmiana UPDRS-III obiektywnym.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwarte bez zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Obiektywny punkt końcowy – brak zaślepienia nie wpływa na jego ocenę	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 90.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TOLEDO na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	Katzenschlager 2018	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	APO	Komparator: PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95% CI]: -1.89 [-3.16; -0.62]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Centralna randomizacja blokowa, przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Tak, podwójne (badacze, pacjenci), osoby oceniające wyniki zaslepione do momentu zablokowania bazy danych	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza FAS (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, oraz u których dostępny był przynajmniej jeden wynik pomiaru PK)	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza FAS, odnotowano niską utratę z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	czas spędzony w stanie <i>off</i> , jest możliwy do obiektywnego zmierzenia	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie zaślepienie	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Przedstawiono plan analizy danych.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.2. Badania nRCT

Tabela 91.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	M15-741	M15-739
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	0
Czy badanie było prospektywne?	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0
SUMA	8	6

Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 92.
Definicje punktów końcowych

Akronim	Definicja punktu końcowego
Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez problematycznych dyskinez <i>Interpretacja: Wyższy wynik oznacza poprawę.</i>	
M15-736	
TOLEDO	Czas "on" bez uciążliwych dyskinez jest sumą znormalizowanego czasu "on" bez dyskinez i znormalizowanego czasu "on" z dyskinezami nieuciążliwymi do 12 tygodnia leczenia (znormalizowana do typowego dnia czuwania (16 godzin) w celu uwzględnienia różnych wzorców snu u pacjentów).
Olanow 2014	
DYSCOVER	
Weaver 2009	Różnica czasu spędzonego w stanie "on" bez uciążliwych dyskinez w oparciu o dzienniki motoryczne pacjentów w porównaniu z wartością wyjściową.
Zmiana czasu spędzonego w stanie on bez dyskinez <i>Interpretacja: Wyższy wynik oznacza poprawę</i>	
M15-736	
TOLEDO	Zmiana od wartości wyjściowej do 12 tygodnia leczenia pod względem liczby godzin średniego dziennego znormalizowanego czasu "on" bez dyskinez, zgodnie z oceną w dzienniczku PD.
Olanow 2014	
DYSCOVER	
Zmiana czasu spędzonego w stanie off <i>Interpretacja: Niższy wynik oznacza poprawę</i>	
M15-736	
TOLEDO	Zmiana od wartości wyjściowej do 12 tygodnia leczenia w zakresie godzin średniego dziennego znormalizowanego czasu "off" ocenianego za pomocą Dziennika PD.
Olanow 2014	
DYSCOVER	
MDS-UPDRS <i>Interpretacja: Niższy wynik oznacza poprawę</i>	
M15-736	Zmiana od wartości wyjściowej w motorycznych aspektach doświadczeń życia codziennego (M EDL), oceniana za pomocą skali oceny zaburzeń ruchowych w PD (MDS-UPDRS), część II.
Średnia zmiana w skali PDSS-2 <i>Interpretacja: Niższy wynik oznacza poprawę</i>	
M15-736	Zmiana całkowitej punktacji w PD Sleep Scale-2 (PDSS-2) od wizyty początkowej do wizyty końcowej.
Średnia zmiana jakości życia mierzona w skali EQ-5D <i>Interpretacja: Wyższy wynik oznacza poprawę</i>	
M15-736	Zmiana wskaźnika podsumowującego EQ-5D-5L od wizyty początkowej do wizyty końcowej.
Olanow 2014	
Średnia zmiana jakości życia mierzona w skali PDQ-39 <i>Interpretacja: Niższy wynik oznacza poprawę</i>	
M15-736	Zmiana wskaźnika podsumowującego PD Questionnaire-39 (PDQ-39) od wizyty początkowej do końcowej.
Olanow 2014	

Akronim	Definicja punktu końcowego
PD SURGE	Zmiany jakości życia w okresie od wartości wyjściowej do sześciu miesięcy, oceniane za pomocą skróconego kwestionariusza choroby Parkinsona (PDQ-39)
Deuschl 2006	39-punktowy kwestionariusz z całkowitą punktacją w zakresie od 0 do 100; wysokie wyniki wskazują na gorsze funkcjonowanie. Obliczono osiem wyników cząstkowych (mobilność, codzienne czynności, samopoczucie emocjonalne, piętno, wsparcie społeczne, funkcje poznawcze, komunikacja i dyskomfort cielesny) oraz jeden wynik sumaryczny.

Aneks G. Badania kliniczne w toku

Tabela 93.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT04750226 / Study To Assess Adverse Events and Change in Disease Activity Of 24-hour Continuous Subcutaneous Infusion Of ABBV-951 In Adult Participants With Advanced Parkinson's Disease	nRCT (w toku)	Pacjenci, którzy ukończyli terapię w ramach badań macierzystych: M15-736 lub M20-339.	130	ABBV-951	18.02.2021 / 16.05.2025 (AbbVie)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
Nieodnaleziono	-	-	-	-	-
Data pierwotnego przeszukania: Data przeszukania aktualizacyjnego:					

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 94.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp 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 (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 95.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T/PT</u> / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T/PT</u> / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 96.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 97.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>9. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	

Pytanie	Odpowiedź
<p>10. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>12. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>13. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>16. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>17. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>18. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>19. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>20. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>21. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>22. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>23. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>24. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NSRI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 98.

Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK

Domena	Przykład 1
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przeгляд wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przeгляд umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przeгляд niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przeгляд krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe	
•	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn [%]	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	
MDS-UPDRS II, średnia (SD)	
Stosowane leki [%]	ARB
	inhibitory COMT
	Inhibitory MAO-B
Dzienna dawka lewodopy [mg] ^c , mediana [IQR]	
Interwencja i komparator	
Układ badania	
Schemat leczenia	
Interwencje	•
Kointerwencje	•
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	
Metodyka	

Typ i podtyp badania wg AOTMIT
Randomizacja
Ukrycie kodu alokacji
Zaślepienie
Utrata z badania, n/N (%)
Metodyka implementacji danych utraconych
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa
Testowana hipoteza wyjściowa
Metoda analizy wyników
Lokalizacja badania
Sponsor badania

I.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Tabela 99.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

I.3. Formularz do oceny danych ciągłych

Tabela 100.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	Ob. [tyg.]	X		Y		P
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.