



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tetrabenazyna we wskazaniu:

dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi
płasawiczymi

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4220.57.2021

Data ukończenia: 17 marca 2021 r.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIMS	Skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. Abnormal Involuntary Movement Scale)
AKL	Analiza kliniczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
B.d.	Brak danych
BSC	Best supportive care
CD	Cena detaliczna
CGIC	Skala „Clinical Global Impression of Change”
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DRBA	Antagoniści receptora dopaminy (ang. dopamine receptor blocking agent)
DSM IV	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GDS	Skala objawów depresji „Geriatric Depression Scale”
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
SMC	Scottish Medicines Consortium
TBZ	Tetrabenazyna
TD	Dyskineza późna (ang. Tardive Dyskinesia)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TS	Skala oceny drżenia
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	14
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
7. Wskazanie dowodów naukowych	20
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	20
7.2.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy	24
7.2.2. Wyniki oceny skuteczności	25
7.2.3. Wyniki oceny bezpieczeństwa	27
7.3. Ograniczenia analizy klinicznej	28
7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	32
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	33
9. Kluczowe informacje i wnioski	34
10. Źródła.....	38
11. Załączniki.....	39
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	39
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	40

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2021-02-17
PLR.4504.28.2021.RB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- tetrabenazyna we wskazaniu:
dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Tetrabenazyna

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną tetrabenazynę, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 12) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających tetrabenazynę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Tetmodis, tabl., 25 mg	112 szt.	5909990805594	AOP Orphan Pharmaceuticals AG Wilhelminenstraße 91/II f 1160 Wiedeń Austria

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), pismem z dnia 17 lutego 2021 r. znak PLR.4504.28.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 17.02.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- tetrabenazyna

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Dystonia (dawniej: „*dystonia musculorum deformans*”) jest chorobą układu ruchowego związaną z niekontrolowanym powolnym skurczem mięśni szkieletowych o charakterze obrotowym lub zwrotnym o stałym, przewidywalnym wzorcu ruchowym prowadzącym do nieprawidłowej postawy ciała. Ruchy dystoniczne mogą przypominać mioklonie, gdy skurcze mięśni są szybkie i krótkotrwałe, lub mogą imitować drżenie, gdy skurcze mięśni są powtarzalne i rytmiczne. Ruchy dystoniczne mogą obejmować jedną lub wiele części ciała.

Zwykle dystonie klasyfikuje się na podstawie wieku, zachorowania, zajęcia różnych części ciała lub etiologii. Klasyfikacja dystonii oparta na zajęciu poszczególnych części ciała rozróżnia dystonie:

- ogniskowe (zajęcie jednego rejonu ciała),
- segmentarne (zajęcie dwóch sąsiadujących rejonów),
- wieloogniskowe (zajęcie kilku niezwiązanych anatomicznie rejonów ciała),
- uogólnione, w których zajęte są kończyna dolna, tułów i jeden inny rejon ciała lub obie kończyny dolne i inny rejon ciała.

Klasyfikacja etiologiczna dzieli dystonie na pierwotne i wtórne. Objawy dystoniczne mogą występować w innych chorobach neurologicznych, takich jak tiki, napadowe dyskinezy, dystonie rzekome.

Powszechnie akceptowaną granicą wieku między dystonią o wczesnym i późnym początku jest wiek 26 lat. Osoby z dystonią o wczesnym początku częściej są nosicielami mutacji w genie *DYT1*, powodującej pierwotną dystonię torsyjną, zwykle rozpoczynającą się w kończynach dolnych, która z wiekiem uogólnia się. Postacie o późnym początku zwykle są sporadyczne, ruchy dystoniczne zazwyczaj ograniczone są do mięśni kończyn górnych i/lub twarzy i mają charakter miejscowy lub segmentalny.

Źródło: Kartha 2010

Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej. Odnalezione dane literaturowe wskazują, iż częstość występowania dystonii jest trudna do ustalenia.

Częstość występowania dystonii pierwotnej w populacji ogólnej szacuje się na poziomie ok. 15-30 / 100 000 mieszkańców. Wskaźnik chorobowości dotyczący dystonii uogólnionych oszacowany w badaniu przeprowadzonym w latach 1950-1982 w Stanach Zjednoczonych w mieście Rochester wyniósł 34/1 000 000, natomiast wskaźnik zapadalności 2/1 000 000 rocznie.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących dystonii uogólnionej z ruchami płasawiczymi.

Źródło: Steeves 2012, ESDE 2020, Nutt 1988

Etiologia

Patofizjologia ruchów dystonicznych jest złożona i nie do końca poznana. Niektóre cechy kliniczne - ruchy antagonistyczne i zmniejszenie nasilenia objawów przy lekkim dotyku zajętych chorobowo części ciała - sugerują patomechanizm związany z nieprawidłową integracją i przetwarzaniem informacji czuciowej. Badania eksperymentalne sugerują również zaburzenia procesów hamowania na wielu poziomach układu nerwowego, które mogą prowadzić do nieprawidłowych synchronicznych skurczów mięśni agonistycznych i antagonistycznych. Badania pobudliwości korowej przy użyciu przezczaszkowej stymulacji magnetycznej wskazują na nieprawidłową pobudliwość kory ruchowej jako jeden z czynników mogących wpływać na patogenezę dystonii.

Skuteczność terapii dystonii przez ingerencję w połączenia układu jąder podstaw: pallidotomia oraz głęboka stymulacja mózgu wskazuje na udział nieprawidłowego działania układu jąder podstawy w patogenezie dystonii. Skuteczność leczenia dopaminergicznego w dystoniach odpowiadających na dopaminę również sugeruje udział układu jąder podstawy w patogenezie dystonii.

Źródło: Kartha 2010

Rokowanie

Rozpoznanie dystonii zwykle jest niewystarczające do zaplanowania właściwej terapii, ponieważ dystonia może być objawem chorób, które różnią się pod względem pewnych cech klinicznych, przebiegu i rokowania.

U pacjentów z niewielkimi objawami klinicznymi lub z przeciwwskazaniami do leczenia farmakologicznego obserwacja kliniczna i monitorowanie stanu neurologicznego mogą być wystarczające w opiece ambulatoryjnej. Szacuje się, że u 9-12% pacjentów z dystonią ogniskową o późnym początku (szczególnie z dystonią szyjną) objawy mogą spontanicznie się wycofać, chociaż poprawa może być krótkotrwała.

Źródło: Kartha 2010

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Natomiast w opinii dotyczącej stosowania TBZ w populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami płasawiczymi przekazanej do Ministerstwa Zdrowia przez Konsultant Krajową w dziedzinie neurologii, Prof. Agnieszka Słowik, wskazuje: *Szacuje się, że populacja pacjentów potrzebujących w/w terapii będzie się mieścić w zakresie 80-2800 osób (ta rozbieżność wynika z odmienności wyników badań epidemiologicznych na świecie; w Polsce takich danych brak).*

Komentarza analityków Agencji:

Zgodnie z danymi GUS w grudniu 2020 r. liczba ludności Polski wynosiła 38 268 tys. Uwzględniając odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące dystonii uogólnionej (wskaźnik chorobowości 34 na milion osób, Nutt 1988) oraz dane GUS, liczba pacjentów z dystonią uogólnioną obejmuje ok. 1 300 osób. Jednocześnie należy wskazać, że powyższe oszacowanie dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana, tj. pacjentów z dystonią uogólnioną. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania dystonii uogólnionej z ruchami płasawiczymi.

Należy również wskazać na niepewność wykorzystanych w obliczeniach danych epidemiologicznych, na którą wpływa m.in. ograniczony charakter populacji objętej badaniem Nutt 1988 – mieszkańcy miasta Rochester w Stanach Zjednoczonych czy też na okres zbierania danych – lata 1950-1982.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej tetrabenazyna. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest jeden lek zawierający tetrabenazynę – produkt Tetmodis (w formie tabletek powlekanych, 25 mg). Lek ten jest zarejestrowany i refundowany we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona (finansowanie w ramach refundacji aptecznej, z poziomem odpłatności ryczałt).

Jednocześnie dopuszczony do obrotu na terenie Polski jest również inny produkt zawierający tetrabenazynę, tj. produkt Dystardis obecnie niefinansowany ze środków publicznych, którego wskazania rejestracyjne obejmują leczenie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona oraz leczenie umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej.

Szczegółową charakterystykę produktów Tetmodis oraz Dystardis przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Charakterystyka produktów leczniczych zawierających tetrabenazyna dopuszczonych do obrotu na terenie Polski

Nazwa handlowa	Tetmodis, 25 mg, tabletki, 112 szt.	Dystardis 25 mg, tabletki, 112 tabl.
Refundowane prezentacje	Tetmodis, 25 mg, tabletki, 112 szt.	Brak (produkt nie objęty refundacją)
Kod ATC	N07XX06	N07XX06
Substancja czynna	Tetrabenazyna	Tetrabenazyna
Droga podania	Tabletki doustne	Tabletki doustne
Wskazania zarejestrowane	Produkt Tetmodis wskazany jest do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w płasawicy Huntingtona.	Produkt Dystardis wskazany jest do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w płasawicy Huntingtona. Produkt Dystardis jest ponadto wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrzepowanie w towarzystwie, jeżeli: - choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych, - przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą, - choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź - choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.
Dawkowanie	Dorośli <u>Choroba Huntingtona</u> Dawkowanie i sposób podawania są indywidualne dla każdego pacjenta i dlatego też przedstawiono tu jedynie wskazówki. Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz do trzech razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowania optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja). Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. W przypadku braku poprawy po zastosowaniu maksymalnej dawki przez okres siedmiu dni, jest mało prawdopodobne, że substancja czynna będzie skuteczna dla pacjenta, zarówno poprzez zwiększenie dawki, jak i wydłużenie czasu trwania leczenia.	Dorośli <u>Płasawica Huntingtona</u> Dawkowanie i sposób podawania są indywidualne dla każdego pacjenta i dlatego też przedstawiono tu jedynie wskazówki. Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz do trzech razy na dobę. Dawka może być zwiększana co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowania optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja). Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. Jeśli po upływie 7 dni przy stosowaniu maksymalnej dawki produktu Dystardis nie nastąpiła poprawa, uzyskanie korzyści z leczenia u danego pacjenta po zwiększeniu dawki lub wydłużeniu czasu trwania terapii jest mało prawdopodobne. <u>Dyskineza późna</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę, następnie należy ją zwiększać na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. W razie braku ewidentnych

Nazwa handlowa	Tetmodis, 25 mg, tabletki, 112 szt.	Dystardis 25 mg, tabletki, 112 tabl.
	Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci. Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci	korzyści dla pacjenta lub nietolerowania działań niepożądanych lek należy odstawić. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dystardis u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.
Zakres wskazań objętych refundacją	Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona.	Brak (produkt nie objęty refundacją)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tetrabenazyna jest syntetyczną pochodną benzylocholinolizyny, która powoduje zmniejszenie stężenia dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania na zwierzętach wykazały, że tetrabenazyna zaburza metabolizm amin biogennych, na przykład serotoniny i noradrenaliny, a działanie to ogranicza się do mózgu. Przypuszcza się, że ten wpływ tetrabenazyny na aminy w mózgu stanowi wyjaśnienie jej obserwowanego klinicznie wpływu na mózg. Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia monoamin, w tym dopaminy. Spadek stężenia dopaminy powoduje hipokinezę, prowadząc do zmniejszenia nasilenia płasawicy. Tetrabenazyna hamuje wychwyt zwrotny monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe wiązanie do pęcherzykowego transportera monoaminy (ang. Vesicular monoamine transporter – VMAT). VMAT2 transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych, podczas gdy VMAT1 reguluje transport w obwodowej tkance chromochłonnej. Tetrabenazyna ma większe powinowactwo do VMAT2 niż VMAT1. Wskutek tego tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe, w nieznacznym stopniu wpływające na obwodowy układ nerwowy.	
Podmiot odpowiedzialny	AOP Orphan Pharmaceuticals AG Wilhelminenstraße 91/II f 1160 Wiedeń Austria	
Dopuszczenie do obrotu	Tetmodis - 28.09.2010*	Dystardis - 12.12.2016*

Źródła: ChPL Tetmodis (dostęp: 2.03.2021), ChPL Dystardis (dostęp 2.03.2021), Obwieszczenie MZ z dnia z dnia 18 lutego 2021 r.

*URPL wg procedury zdecentralizowanej

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W 2012 Agencja oceniała produkt leczniczy Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu innym niż wskazanie obecnie oceniane, tj. w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji nie rekomendowali wtedy objęcia refundacją Tetmodisu ze względu na nieznaczną wyższość tetrabenazyny nad placebo w redukcji ruchów płasawicznych, częste działania niepożądane oraz nieefektywność kosztową.

W 2017 roku oceniany był lek Dystardis we wskazaniu leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. Ponownie zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT nie rekomendowali objęcia refundacją leku ze względu na brak przekonujących dowodów naukowych.

W poniższej tabeli zestawiono dotychczasowe oceny rozpatrywanej technologii.

Tabela 3. Dotychczasowe oceny produktów leczniczych zawierających tetrabenazynę

Uchwała/Opinia/Stanowisko	Stanowisko / opinia / rekomendacja
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny leku DYSTARDIS (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna), 25 mg, tabletki, 112 tabl., kod EAN: 5909991307271, we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. <u>Uzasadnienie</u> Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania TBZ nie są jednoznaczne w porównaniu z BSC, a badania w tym zakresie są niskiej jakości. Nie uzasadniają wzrostu wydatków płatnika publicznego. Podkreślenia wymaga fakt, że spośród 31 państw UE i EFTA Dystardis (tetrabenazyna) refundowany jest tylko w dwóch. Korzyści dla pacjenta mogą wynikać jedynie z faktu uwzględnienia dyskinezy późnej we wskazaniach rejestracyjnych dla TBZ i ewentualnej

Uchwała/Opinia/Stanowisko	Stanowisko / opinia / rekomendacja
	refundacji kosztów jej zakupu, a nie z dowodów potwierdzających wyższą jej skuteczność w porównaniu z lekami stosowanymi w ramach BSC.
<p>Rekomendacja nr 16/2018 z dnia 9 lutego 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) tabletki, 25 mg, 112 tabletek we wskazaniach: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) we wskazaniach: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono dowody naukowe obejmujące w większości porównanie wnioskowanej interwencji z placebo. Nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla porównania tetrabenazyny z klonazepamem lub amandatyną, które są uznane za najlepsze leczenie wspomagające i wskazywane jako najczęściej stosowane leki w dyskinezach późnych. Należy mieć na uwadze fakt, że badania włączone do analizy obejmują niewielkie populacje, a część z nich to badania obserwacyjne, zatem poważnym ograniczeniem analizy jest niska jakość badań. Dodatkowo większość badań pochodzi z lat 70./80., a sposób przedstawienia wyników w części badań, uniemożliwia ich weryfikację.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2012 z dnia 24 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Tetmodis (tetrabenazyna) jest nowym lekiem stosowanym w zwalczaniu objawów choroby Huntingtona - genetycznej, postępującej choroby ośrodkowego układu nerwowego, cechującej się ruchami płasawicznymi, zaburzeniami osobowości i ośpieniem. Lek nie wpływa na naturalny przebieg choroby oraz wykazuje bardzo częste działania niepożądane, do których należą także depresja, próby i myśli samobójcze. Technologia jest nieefektywna kosztowo.</p>
<p>Rekomendacja nr 72/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis, 25 mg x 112 tabletek, 112 tabl., kod EAN 5909990805594 we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona</p>	<p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis, 25 mg x 112 tabletek, 112 tabl., kod EAN 5909990805594 we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Preparat Tetmodis (tetrabenazyna) jest nowym lekiem zarejestrowanym w 2010 r. w przedmiotowym wskazaniu. Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują na nieznacznie wyższą tetrabenazyny nad placebo w odniesieniu do uwzględnionego w badaniu punktu końcowego tj.: redukcji ruchów płasawicznych. Natomiast w przypadku innych ocenianych punktów końcowych, tj. m.in. redukcji zaburzeń ruchowych ogółem, redukcji zaburzeń chodu i parkinsonizmu, nie wykazano różnic istotnych statystycznie</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Prof. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, w opinii przekazanej do Ministerstwa Zdrowia wskazała, iż *brak jest innych możliwych do zastosowania w w/w stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych.*

W toku prac nad opracowaniem nie odnaleziono wytycznych wskazujących odrębne zalecenia dotyczące bezpośrednio populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.

W wytycznych EFNS 2011 dotyczących leczenia dystonii pierwotnych wskazano, iż z powodu braku wystarczających dowodów nie ma możliwości wydania rekomendacji dotyczących stosowania leków antidopaminergicznych (w tym tetrabenazyny) leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwocholinergicznych.

Odnalezione wytyczne ANN 2019 dotyczące leczenia m.in. dystonii późnych jako opcje terapeutyczne o potencjalnej skuteczności możliwe do zastosowania w leczeniu farmakologicznym dystonii wymieniają przede wszystkim tetrabenazynę, amantydynę (wraz z neuroleptykiem) oraz klonazepam. Jednocześnie w wytycznych zaznaczono, iż zarówno klonazepam, jak i amantydyna zalecane są do stosowania w leczeniu krótkotrwałym. Ponadto, z powodu braku wystarczających danych klinicznych nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwocholinergicznych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie brak jest w Polsce leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu: dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi. Finansowaniu w zakresie wskazania pozarejestrowanego obejmującego dystonię

wrażliwą na lewodopę inną niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona podlegają produkty lecznicze zawierające substancje czynne lewodopa + benserazyd oraz lewodopa + karbidopa.

Tertrabenazyna podlega obecnie finansowaniu we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Natomiast amantadyna jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona oraz w leczeniu dyskinezy późnej u osób dorosłych (wskazanie pozarejestacyjne). W przebiegu tych schorzeń mogą wystąpić dystonie. Natomiast klonazepam jest refundowany we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej tj. leczeniu padaczki.

Spośród leków dopuszczonych do obrotu na terenie Polski zawierających klonazepam (Clonazepamum TZF w postaci roztworu do wstrzykiwań i w postaci tabletek) lub amantadynę (Amantix w postaci roztworu do wstrzykiwań i w postaci tabletek oraz Viregyt K) jedynie produkt Amantix w postaci tabletek zarejestrowany jest w leczeniu pozapiramidowych działań niepożądanych neuroleptyków i innych leków o podobnym mechanizmie działania, takich jak wczesne dyskinezy, akatyzja i parkinsonizm. Wskazanie to nie obejmuje jednak dystonii uogólnionej z ruchami płasawicznymi.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, obecną sytuację refundacyjną oraz opinię eksperta klinicznego dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej, przyjęto, iż obecnie w Polsce brak jest innych możliwych do zastosowania technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi, a jako potencjalny komparator można wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Niemniej, w związku z pracami nad przedmiotowym zleceniem, w opinii przekazanej do Ministerstwa Zdrowia Prof. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazała, iż: (...) *w moim przekonaniu zasadne jest objęcie refundacją leków zawierających tetrabenazynę we wskazaniu poza rejestracyjnym „dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi”.*

Terapia za pomocą leków zawierających tetrabenazynę w/w wskazaniu poprawi jakość życia chorych, ale nie ratuje życia. Brak jest innych możliwych do zastosowania w w/w stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych (...).

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dedykowanych pacjentom cierpiącym na dystonię uogólnioną.

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Neurologiczne, neuroedu.pl; American Academy of Neurology, www.aan.com; European Federation of Neurological Societies <https://www.efna.net/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.02.2021 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje: wytyczne europejskie EFNS z 2006 i 2011 roku dotyczące leczenia dystonii pierwotnej oraz wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego AAN 2019 (aktualizacja wytycznych z 2013 r.) dotyczące postępowania terapeutycznego w przypadku późnych dystonii i dyskinez oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2017) dotyczące leczenia dyskinez późnych.

W żadnym z odnalezionych opracowań nie zidentyfikowano zaleceń odnoszących się bezpośrednio do leczenia dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.

W wytycznych EFNS 2011 dotyczących leczenia dystonii pierwotnych wskazano, iż z powodu braku wystarczających dowodów nie ma możliwości wydania rekomendacji dotyczących stosowania leków antydopaminergicznych (w tym tetrabenazyny) leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwcholinergicznych. Wytyczne wskazują głęboką stymulację mózgu (DBS) jako dobrą opcję, szczególnie w przypadku dystonii pierwotnie uogólnionej lub odcinkowej, po tym, jak leczenie farmakologiczne lub leczenie toksyną botulinową nie przyniosły odpowiedniej poprawy (poziom dowodów B).

W zaleceniach ANN 2019 jako potencjalnie skuteczne opcje farmakoterapii w leczeniu syndromów późnych, w tym m. i.n. dystonii późnej wymienia się tetrabenazynę (poziom rekomendacji C), amantydynę (poziom rekomendacji C) oraz klonazepam (poziom rekomendacji B). Powyższe terapie są również wskazane w zaleceniach polskich dotyczących leczenia dyskinezy późnej, której objawami są m. in. dystonie (PTN 2017).

Według autorów rekomendacji polskich, tetrabenazyna (TBZ) może być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu późnych dyskinez, szczególnie tych o charakterze płasawicznym i o lokalizacji oromandibularnej (w dolnej połowie twarzy). Wytyczne sformułowane przez polskich ekspertów odradzają stosowanie TBZ u pacjentów z depresją, szczególnie w przypadku współwystępowania myśli samobójczych lub nieskuteczności terapii lekami przeciwdepresyjnymi.

Wytyczne ANN wskazują, iż stosowanie klonazepamu oraz amantydyny wraz z neuroleptykiem zalecane jest w krótkotrwałym leczeniu. W wytycznych polskich zaznaczono, iż klonazepam jest skuteczny w leczeniu, ale ograniczeniami terapii są szybko rozwijająca się tolerancja i uzależnienie, natomiast amantadyna może być zalecana jako uzupełnienie terapii nawet w połączeniu z utrzymaniem leczenia neuroleptycznego.

Jako terapię zalecaną w leczeniu ogniskowej/segmentalnej dystonii polekowej we wszystkich opisywanych wytycznych wskazuje się wstrzyknięcia toksyny botulinowej (BoNT). Według wytycznych EFNS 2011 wskazana jest również próba leczenia lewodopą, mającą również znaczenie diagnostyczne, ponieważ poprawa wskazuje na rozpoznanie rzadkiej dystonii podatnej na lewodopę (DYT5).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Leczenie dystonii	
FNNS 2006/2011 (Europa)	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia pierwotnych dystonii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie toksyną botulinową (BoNT) jest leczeniem pierwszego wyboru w przypadku większości ogniskowych dystonii (poziom dowodów A). BoNT są bezpieczne i skuteczne, gdy powtarzane zabiegi są wykonywane przez wiele lat, ale lekarze i pacjenci powinni mieć świadomość, że nadmierne skumulowane dawki mogą być niebezpieczne, szczególnie u dzieci. • Głęboka stymulacja mózgu (DBS) jest uważana za dobrą opcję, szczególnie w przypadku dystonii pierwotnie uogólnionej lub odcinkowej, po tym, jak leki lub BoNT nie przyniosły odpowiedniej poprawy (poziom dowodów B). • Terapia DBS ogólnie jest mniej skuteczna w przypadku wtórnej dystonii, z wyjątkiem późnej dystonii (poziom dowodów C). Procedura ta wymaga specjalistycznej wiedzy oraz multidyscyplinarnego zespołu i nie jest pozbawiona skutków ubocznych. • W przypadku pozytywnego wyniku badania diagnostycznego z lewodopą należy rozpocząć przewlekłe leczenie lewodopą i dostosować do odpowiedzi klinicznej. • Z powodu braku dowodów nie ustalono zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwpadaczkowych oraz leków antydopaminergicznych (wskazówka dobrej praktyki klinicznej). <p>Skuteczność tetrabenazyny wykazano w jednym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu krzyżowym, które uznano za klasę IV ze względu na małą liczebność próby. Pozytywny efekt tego leczenia został potwierdzony w dużej serii pacjentów IV klasy z różnymi typami zaburzeń ruchowych, w tym dystonią, z retrospektywną obserwacją trwającą średnio 6,6 lat. Wszystkie inne dostępne badania również należą do klasy IV, a zatem brakuje dowodów, aby podać zalecenia dotyczące działania tetrabenazyny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność i bezpieczeństwo leków antycholinergicznych w dystonii jest słabo udokumentowane u dzieci oraz brak jest badań na ich skuteczność u dorosłych. W związku z tym brak jest możliwości by sformułować zalecenia dotyczące leków przeciwocholinergicznych w leczeniu dystonii (wskazówka dobrej praktyki klinicznej). • Brak jest dowodów by wydać zalecenia dotyczące leków przeciwpadaczkowych, w tym walproinianu sodu i wigabatryny (gamma-vinyl GABA) (wskazówka dobrej praktyki klinicznej). • Nie ma wystarczających dowodów na zalecenie terapii baklofenem w pierwotnej dystonii; zabieg może być wskazany u pacjentów, u których wtórna dystonia łączy się ze spastycznością (wskazówka dobrej praktyki klinicznej). Baklofen był stosowany dooportunowo w przypadkach ciężkiej dystonii uogólnionej, ale zebrane wyniki to dowody niskiej klasy (IV), a efekty trudne do porównania. Metoda jest obciążona skutkami ubocznymi, infekcjami i problemami ze sprzętem (baklofen stosowany dooportunowo wymaga częstego napełniania pompy i wizyt kontrolnych). <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>Ocena na poziomie A (uznana za skuteczną, nieskuteczną lub szkodliwą) wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy II;</i></p> <p><i>Ocena na poziomie B (prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa) wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub przytaczających dowodów klasy III;</i></p> <p><i>Ocena na poziomie C (prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa) wymaga co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Leczenie późnych zaburzeń lekowych	
AAN 2013/2019 (USA)	<p>Rekomendacja dotyczy późnych zaburzeń lekowych (ang. tardive syndromes, TS), w tym m.in. późnej dystonii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amantadyna używana razem z lekami neuroleptycznymi przez 7 tygodni redukuje objawy TS. Amantadyna z lekiem neuroleptycznym może być brana pod uwagę w krótkotrwałym leczeniu dyskinezy późnej (poziom rekomendacji C, na podstawie słabych dowodów) • Istnieje prawdopodobieństwo, że tetrabenazyna redukuje objawy dyskinezy późnej. W związku z tym AAN uważa, że tetrabenazyna może być brana pod uwagę w leczeniu TS (poziom rekomendacji C, na podstawie słabych dowodów). • Amantadyna stosowana łącznie z neuroleptykami oraz tetrabenazyna wymieniane są jako opcje terapeutyczne, które mogą być brane pod uwagę przy leczeniu późnych syndromów (poziom rekomendacji C, na podstawie słabych dowodów). • Ekstrakt z ginkgo-biloba jest prawdopodobnie skuteczny w leczeniu późnych syndromów, ale dane o skuteczności są ograniczone do pacjentów ze schizofrenią. (poziom rekomendacji B) • Klonazepam jest prawdopodobnie skuteczny w krótkoterminowym (maks. 3 miesiące) leczeniu objawów późnych syndromów i powinien być rozważany jako opcja terapeutyczna w krótkoterminowym leczeniu (poziom rekomendacji B). <p>AAN nie rekomenduje stosowania:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Galantaminy (siła rekomendacji C), • Kwasu eikozapentaenowego (siła rekomendacji C), • Diltiazemu (B). <p>Dodatkowo rekomendację U (niewystarczające dowody do wydania zaleceń) wydano dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acetazolamidu; • leków przeciwpsychotycznych I i II generacji; • rezerpiny; • terapii elektrowstrząsami; • bromokryptyny; • leków cholinergicznym i antycholinergicznym innych niż galantamina; • biperydenu • witaminy E, melatoniny i antyoksydantów innych niż kwas e kozapentaenowy czy ginko-biloba; • baklofenu • lewetyracetamu; • nifedypiny; • buspironu; • głębokiej stymulacji mózgu gałki bladej. <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – lek uznany za skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji (wymaga przynajmniej 2 badań klasy I)</i></p> <p><i>B – lek prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji (wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub 2 badań klasy II)</i></p> <p><i>C – możliwe, że lek jest skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji (wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub 2 badań klasy III)</i></p> <p><i>U – dane niewystarczające lub sprzeczne, obecna wiedza nie pozwala udowodnić wyników terapii</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>Klasa I – randomizowane badanie kontrolowane, z obiektywnym podsumowaniem wyników. Badanie musi spełniać poniższe kryteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ukryty przydział - dobrze zdefiniowane punkty końcowe - dobrze zdefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia do badania - odnotowanie pacjentów, którzy nie ukończyli badania <p><i>Klasa II - randomizowane badanie kontrolowane, z obiektywnym podsumowaniem wyników, które nie spełniło wszystkich powyższych kryteriów lub prospektywne badanie kohortowe z obiektywnym podsumowaniem wyników, które spełnia kryteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dobrze zdefiniowane punkty końcowe - dobrze zdefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia do badania - odnotowanie pacjentów, którzy nie ukończyli badania <p><i>Klasa III – wszystkie inne badania kliniczne kontrolowane, w których wyniki są niezależnie ocenione</i></p> <p><i>Klasa IV – badania, które nie spełniają kryteriów klasy I, II i III, mogą to być opinie ekspertów</i></p> <p><i><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów</i></p> <p><i><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</i></p>
<p>PTN 2017 (Rekomendacje Polskiej grupy ekspertów)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia <u>późnych dyskinez polekowych</u>, których drugą co do częstości formą są ruchy dystoniczne</p> <p>Wg autorów rekomendacji tetrabenazyna (TBZ) może być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu późnych dyskinez, szczególnie tych o charakterze pływającym i o lokalizacji oromandibularnej (w dolnej połowie twarzy). Dawkowanie TBZ wymaga uwzględnienia wydolności wątroby, w niektórych publikacjach podnosi się również znaczenie indywidualizacji leczenia TBZ na podstawie genotypu. Wzrost dawki powinien być stopniowy, do chwili uzyskania poprawy klinicznej lub pojawienia się działań niepożądanych. Dawka początkowa TBZ wynosi 12,5 mg, podawana jest w dawce jednorazowej w godzinach porannych, następnie poleca się stopniowe zwiększenie dawki do 2 × 12,5 mg.</p> <p>Tetrabenazyna jest przeciwwskazana u pacjentów z depresją, szczególnie w przypadku współwystępowania myśli samobójczych lub nieskuteczności terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Jednoczesne stosowanie z lekami wydłużającymi odstęp QT może być niebezpieczne.</p> <p>Innymi wymienianymi opcjami leczenia późnych dyskinez są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyna botulinowa, która jest wymieniana również jako opcja w leczeniu ogniskowej dystonii polekowej lub kurczu powiek, a nawet dystonii oromandibularnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Klonazepam należący do grupy agonistów receptora GABA, wykazujący poprawę zarówno w przypadku dyskinez, jak i dystonii. Ze względu na silny potencjał uzależniający tego leku proponuje się, aby stosować go krótkotrwale — do 3 miesięcy. • Amantadyna. Zalecenie jest oparte na badaniu randomizowanym, klasy II, w którym prowadzono 18-tygodniową obserwację, uzyskując istotną poprawę w stosunku do placebo, przy jednocześnie małym ryzyku wystąpienia psychozy. • W przypadkach złożonych i bardzo nasilonych ruchów (szczególnie dystonicznych), niepoddających się innej formie leczenia, warto rozważyć leczenie za pomocą głębokiej stymulacji mózgu. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Poziomy jakości dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i></p>

Skróty: PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, EFNS - European Federation of Neurological Societies, AAN – American Academy of Neurology, rTMS - stymulacja magnetyczna o niskiej częstotliwości, BoNT - toksyna botulinowa, DBS – głęboka stymulacja mózgu, TBZ – tetrabenazyna,

W ramach przeglądu literatury dodatkowo zidentyfikowano 2 badania przekrojowe dotyczące terapii stosowanych w leczeniu dystonii:

- Richardson 2017, w którym przedstawiono wyniki 2026 pacjentów z 37 ośrodków (z Europy, USA, Kanady i Australii) leczonych w związku z dystonią. W publikacji zaprezentowano m. in. odsetki chorych leczonych różnymi lekami w zależności od typu zdiagnozowanej dystonii. Wyniki analizy wskazują, że w przypadku dystonii uogólnionej u 55,3% pacjentów zastosowano wstrzyknięcia toksyny botulinowej, u 34,2% leczenie benzodiazepinami, u 22,4% zastosowano leki antycholinergiczne, a u 15,8% leki dopaminergiczne (m. in. tetrabenazynę). Dodatkowo w analizie zawarto następujące wnioski:
 - stosowanie leków doustnych było największe w przypadku dystonii uogólnionej, a najmniejsze w przypadku dystonii ogniskowej;
 - dystonia uogólniona charakteryzowała się najniższym odsetkiem stosowania toksyny botulinowej;
- Valadas 2016, w którym opublikowano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 24 państw europejskich na temat dostępności leków stosowanych w przebiegu różnych syndromów dystonii. Autorzy tej publikacji zwracają uwagę, że tetrabenazyna jest najsłabiej dostępną opcją leczenia wśród terapii w tym wskazaniu. Problem z dostępnością tego leku zgłaszała połowa z państw biorących udział w ankiecie, a powodem był najczęściej wysoki koszt i brak refundacji w innych, poza chorobą Huntingtona, wskazaniach. W poniższej tabeli zaprezentowano dostępność leków stosowanych w leczeniu dystonii w poszczególnych państwach.

Tabela 5. Dostępność leków stosowanych w leczeniu dystonii w państwach europejskich biorących udział w badaniu ankietowym (Valadas 2016)

	BE	BG	DE	DK	EL	ES	FR	HR	HU	IE	IL	IT	LV	MK	NL	NO	PL	PT	RO	RS	SE	SI	SK	UK
Anticholinergic drugs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+	+	+	+
Antiepileptic drugs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+
Benzodiazepines	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+
Levodopa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Antidopaminergic drugs (i.e. risperidone, clozapine etc.)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dopaminergic blockers (i.e. tetrabenazine)	+	-	+/-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+	+/-	-	+/-	+	-	+/-
Botulinum toxin	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+
Myectomy	Nkn	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	+/-	-	-	+/-	+	-	-	+/-	+/-	-	+	-	+/-
Selective peripheral denervation (Bertrand's surgery)	Nkn	-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	-	+/-
Deep brain stimulation	+	-	+	+	+/-	+/-	+	+	+	-	+	+/-	-	-	+	+	+/-	+	-	-	+	+	+	+/-
Stereotactic lesions (pallidotomy)	+	-	+/-	-	+/-	Nkn	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+/-	-	+/-	-	+	-	-	+
Physical therapy and rehabilitation	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+	+	+/-

BE, Belgium; BG, Bulgaria; DE, Germany; DK, Denmark; EL, Greece; ES, Spain; FR, France; HR, Croatia; HU, Hungary; IE, Ireland; IL, Israel; IT, Italy; LV, Latvia; MK, Republic of Macedonia; NL, Netherlands; NO, Norway; PL, Poland; PT, Portugal; RO, Romania; RS, Serbia; SE, Sweden; SI, Slovenia; SK, Slovakia; UK, United Kingdom.

+, easily accessible; +/-, accessible with some difficulty; -, not available; Nkn, not known.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających tetrabenazynę w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- NMA – The Norwegian Medicines Agency,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *tetrabenazine*, *dystardis*, *tetmodis*, *xenazine*, *motetis*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 26.02.2021 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania substancji czynnej tetrabenazyna we wnioskowanej populacji, czyli wśród pacjentów z dystonią uogólnioną.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających tetrabenazynę we wskazaniu dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawiczymi. Wyszukiwanie przeprowadzono 26 lutego 2021 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi W przypadku braku odnalezienia badań, w których ocenianą populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi w przeglądzie uwzględniono populację pacjentów z dystonią, niezależnie od rodzaju.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja	tetrabenazyna	niespełniające kryteriów włączenia
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem tetrabenazyny (TBZ), u pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi włączono 2 pierwotne badania z randomizacją typu cross-over, porównujące tetrabenazynę (TBZ) z placebo (PLC): Asher 1981 i Jankovic 1982.

Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono także wyniki 7 badań obserwacyjnych: Miguel 2017, Kenney 2007, Paleacu 2004, Jankovic 1997, Jankovic 1988, Swash 1972.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż populację analizowaną w powyższych badaniach stanowili pacjenci z rozpoznaniem różnego rodzaju zaburzeń motorycznych, w tym głównie zaburzeń dystonicznych, dyskinezy później oraz zaburzeń motorycznych związanych z przebiegiem choroby Huntingtona. Nie odnaleziono badań raportujących odrębne dane dotyczące stosowania w TBZ w populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.

Biorąc pod uwagę populację określoną w zleceniu MZ, w niniejszym opracowaniu wyodrębniono wyniki raportowane w podgrupie pacjentów z dystonią uogólnioną. Niemniej, ze względu na brak pełnego raportowania

danych dotyczących powyższej populacji oraz małą liczbę włączonych pacjentów, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono również wyniki dla populacji całkowitej analizowanej w powyższych badaniach.

Skrótowną charakterystykę badań włączonych do przedmiotowej analizy klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane typu cross-over			
<p>Asher 1981 <u>Źródło finansowania:</u> Muscular Dystrophy Association; Hofmann-La Roche Inc., Academic Senate of the University of California</p>	<p>Badanie eksperymentalne typu cross-over, randomizowane, podwójnie zaślepienie, jedoośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> Etap 1 – TBZ w początkowej dawce 25 mg 2 razy dziennie następnie zwiększana o 25 mg co 3 dni do osiągnięcia najwyższej skuteczności lub maksymalnej dawki 200 mg/dobę[#].</p> <p><u>Średnia dawka u chorych na dystonię uogólnioną</u> wynosiła 175 mg/dobę.</p> <p>Etap 2 – PLC podawane w analogiczny sposób jak TBZ</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni, w tym: 3 tygodnie leczenia TBZ[^] i 3 tygodnie PLC.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona, dyskinezy późnej, innych zaburzeń dystonicznych w tym m.in. dystonii ogniskowej lub uogólnionej <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak informacji <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 26, w tym pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>dystonią:</u> n=8, w tym 3 pacjentów z dystonią uogólnioną chorobą Huntingtona: n=8 dyskinezą późną: n=10 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania i siła odpowiedzi na leczenie, oceniana przez badacza na podstawie nagranych zachowań pacjenta podczas siedzenia, chodzenia, picia, wykonywania powtarzalnych profil bezpieczeństwa.
<p>Jankovic 1982 <u>Źródło finansowania:</u> Hofmann-La Roche Inc.</p>	<p>Badanie eksperymentalne typu cross-over, randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuośrodkowe.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (faza I – 6 tygodni, faza II – 6 tygodni)</p> <p><u>Interwencja:</u> TBZ doustnie: podawana w początkowej dawce 25 mg (1 tabletki), następnie dawkę zwiększano o 1 tabletkę/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 200 mg/dobę;</p> <p>PLC: podawane analogicznie jak TBZ</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych u chorych z ośrodków w Houston: General Clinical Research oraz the Neurosensory Center <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaburzenia hematologiczne, nefrologiczne, hepatologiczne oraz sercowe <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=19, w tym pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> dystonią: n=6 zespołem Meige: n=6 dyskinezą późną: n=4 dystonią/choreoatetozą związaną z encefalopatią statyczną: n=2 chorobą Huntingtona: n=1 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie, wyniki w skali oceny ruchów mimowolnych, profil bezpieczeństwa.
Badania obserwacyjne prospektywne			
<p>Swash 1972 <u>Źródło finansowania:</u> Roche Products, Ltd. and Geigy Pharmaceuticals, Ltd.</p>	<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, prowadzone w dwóch ośrodkach, którego celem było zbadanie zależności między dawką TBZ a stopniem tłumienia ruchów mimowolnych.</p> <p><u>Interwencja:</u> TBZ: dawka początkowa 50 mg (2 tabletki) dziennie, następnie dawkę zwiększano o 25 mg co 3 dni do maks. 200 mg/dzień.</p> <p>Średnia dawka dla pacjentów z DMD: 125 mg/dzień.</p> <p><u>Długość terapii TBZ:</u> od 2 tyg. do ponad 6 miesięcy (ogółem)</p> <p>Pacjenci z dystonią uogólnioną: 2 - 5 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie mimowolnych ruchów athetoidalnych, płasawicznych lub balistycznych oraz skurczowy kręcz szyi; zgoda na leczenie tetrabenazyną; dobry ogólny stan zdrowia; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 17 w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dystonia uogólniona (typ: dystonia musculorum deformans): n=5, w tym 4 mężczyźni (17-30 lat) i 1 dziewczynka (8 lat) kurczowy kręcz szyi: n=3 płatawica Huntingtona: n=2 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie <p>Ocena poprawy stanu zdrowia pacjenta dokonywana przez zaślepionych badaczy, na podstawie filmu. Zgodność 6 z 7 obserwatorów była wymagana, zanim ocena została uznana za znaczącą.</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenia motoryczne: 7 	
Badania obserwacyjne retrospektywne			
<p>Mardsen 1984 <u>Źródło finansowania:</u> The Dystonia Foundation</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne</p> <p><u>Interwencja:</u> Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> TBZ (średnia dawka 75-90 mg/dobę) – okres kontynuacji leczenia śr. 22 mies. <p>Następnie dodano:</p> <ul style="list-style-type: none"> pimozyd (od 2 mg/dobę, a następnie zwiększano go o 2 mg w odstępach około tygodniowych, średnia dawka wynosiła 11 mg/dobę (zakres od 6 do 25) – okres kontynuacji leczenia śr. 12 mies. leki przeciwocholinergiczne (najczęściej benzheksol, zwiększano dawkę, aż do opanowania objawów parkinsonizmu, średnia dawka wynosiła 16 mg/dobę (zakres od 6 do 30) - okres kontynuacji leczenia śr. 31,5 mies. <p>Jeśli dystonia nadal powodowała upośledzenie, podejmowano dalsze próby zwiększenia dawki pimozydu i/lub benzheksolu w miarę możliwości.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ok. 22 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką dystonią tułowia <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=14</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 dorosłych (w tym 9 chorych z ciężkimi, silnymi, czasami bolesnymi skurczami dystonicznymi tułowia, uniemożliwiającymi ruch, 3 chorych z dystonią tułowia o podobnym nasileniu, lecz z zachowaniem umiejętności chodzenia) 2 dzieci (chłopcy z postępującą dystonią uogólnioną) 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: 4+ i 3+ - znaczna redukcja nasilenia objawów, 2+ - umiarkowana redukcja nasilenia objawów 1+ - niewielka redukcja nasilenia objawów 0 - brak redukcji nasilenia objawów</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa
<p>Jankovic 1988 <u>Źródło finansowania:</u> Hofmann-La Roche Inc.</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, jednoosrodkowe, długoterminowa obserwacja chorych</p> <p><u>Interwencja:</u> TBZ: w początkowej dawce 25 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 100 mg/dobę.</p> <p><u>Średnia maksymalna dawka dobowa:</u> Dystonia uogólniona: 114,5 (zakres: 50; 200) mg/dobę; <u>Okres obserwacji:</u> Dystonia uogólniona: 14,4 (1; 68) mies.,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dystonią uogólnioną <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=217</p> <ul style="list-style-type: none"> dystonia: n=124, w tym 19 pacjentów z dystonią uogólnioną dyskineza późna: n=44 zespół Gillesa de la Tourette'a: n=17 choroba Huntingtona: n=10 inne zaburzenia ruchu: n=22 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie, poprawa dot. nasilenia objawów i funkcjonowania^{##} <p>Odpowiedź na leczenie oceniano w czasie pierwszej wizyty w okresie obserwacji – wizyta inicjująca oraz podczas ostatniej wizyty chorego.</p> <p>Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego oraz badaczy.</p> <p>Poprawę w funkcjonowaniu oceniano poprzez zdolność do wykonywania codziennych aktywności. Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego. Nagrania wideo służyły do oceny niektórych chorych, przebywających w domu.</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa
<p>Jankovic 1997 <u>Źródło finansowania:</u> National Parkinson Foundation and the Houston Area</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, jednoosrodkowe, długoterminowa obserwacja chorych</p> <p>Dystonia: 29 (0,75; 168) mies.</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dystonią uogólnioną <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie, poprawa dot. nasilenia objawów i funkcjonowania^{##}

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Parkinsonism Society	<p>TBZ w początkowej dawce 25 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 100 mg/dobę.</p> <p><u>Średnia maksymalna dawka dobową:</u></p> <p>Dystonia: 112,15 (SD: 58,94) mg/dobę;</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <p>Chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Populacja ogólna 28,9 mies. (0,25; 180)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> N=400 (n=126/526 pacjentów nie ukończyło badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> dystonia: n=108, w tym 41 pacjentów z dystonią uogólnioną dyskineza późna: n=93 dystonia późna: n=82 zespół Gillesa de la Tourette'a: n=47 choroba Huntingtona: n=29 mioklonie: n=12 inne zaburzenia ruchu: n=29 	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano w czasie pierwszej wizyty w okresie obserwacji – wizyta inicjująca oraz podczas ostatniej wizyty chorego.</p> <p>Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego oraz badaczy.</p> <p>Poprawę w funkcjonowaniu oceniano poprzez zdolność do wykonywania codziennych aktywności. Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego. Nagrania wideo służyły do oceny niektórych chorych, przebywających w domu.</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa
<p>Paleacu 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>TBZ w początkowej dawce 12,5 mg 2 razy/dobę, następnie dawkę zwiększano cotygodniowo o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 150 mg/dobę</p> <p><u>Średnia dawka:</u> 76,2 (SD: 38,4) mg/dobę.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 22 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dystonią <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=118</p> <ul style="list-style-type: none"> dyskineza/dystonia twarzy: n=34 dystonia tułowia (w tym m.in. dystonia uogólnioną): n=26 zespół Gillesa de la Tourette'a: n=9 choroba Huntingtona: n=28 dyskineza późna: n=17 późna akatyzja: 4 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie, <p>Ocena odp. na leczenie w skali CGIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -3 - znaczne pogorszenie; -2 - umiarkowane pogorszenie; -1 - łagodne pogorszenie; 0 - brak zmian; 1 - łagodna poprawa; 2 - umiarkowana poprawa; 3 - znaczna poprawa.
<p>Kenney 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, jednośrodkowe, długoterminowa obserwacja chorych</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>TBZ w początkowej dawce 25 mg na dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 150-200mg/dobę</p> <p><u>Średnia dawka podczas ostatniej wizyty dla wszystkich chorych z badania:</u> 60,4 (SD: 35,7) mg/dobę</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Dystonia: 3,0 (0,3; 21,6) lat, tj. 36 (3,6; 259,2) mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dystonią <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy przeszli tylko krótkoterminową obserwację tj. pacjenci, u których TBZ rozpoczęto po 2002 r. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=448</p> <ul style="list-style-type: none"> dystonia: n=132 dyskineza późna: n=149 zespół Gillesa de la Tourette'a: n=92 pląsawica: n=98 mioklonie: n=19 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie^{###}. <p>Odpowiedź na leczenie oceniano w czasie pierwszej wizyty w okresie obserwacji – wizyta inicjująca oraz podczas ostatniej wizyty chorego.</p> <p>Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego oraz badaczy.</p> <p>Poprawę w funkcjonowaniu oceniano poprzez zdolność do wykonywania codziennych aktywności. Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego. Nagrania wideo służyły do oceny niektórych chorych, przebywających w domu.</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa
<p>Miquel 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, analiza danych z rejestru, jednośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dystonią <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie <p>Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>TBZ w początkowej dawce – mediana: 12,5 (6,25; 50) mg/dobę. Maksymalna dawka TBZ, wszyscy pacjenci mediana: 37,5 (6,25; 225) mg/dobę. Pacjenci z dystonią: 37,5 (12,5; 187,5) mg/dobę</p> <p><u>Leczenie dodatkowe</u>^{^^} – dystonia: Przyjmowało n=5 (83,3%) chorych: baklofen n=3 (5,7%), benzodiazepiny n=3, leki cholinolityczne n=2</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> wszyscy pacjenci: 40 (1; 239) mies. Dystonia: 90 (18; 239) mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wykluczono dane, które były niepełne pacjenci z innymi hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=111</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>dystonia:</u> n=6 choroba Huntingtona: n=24 dyskineza późna: n=35 zespół Gillesa de la Tourette'a: n=9 płatawica: n=15 inne zaburzenia ruchu: n=22 <p>Pacjenci z kategorii „inne płatawice” zostali wykluczeni z dalszej analizy, ponieważ stanowili ograniczoną i niejednorodną grupę.</p>	<p>poprawy w nasileniu objawów, jako całkowita poprawa (brak objawów), częściowa poprawa (z utrzymującymi się objawami), niewielka poprawa lub brak poprawy (brak odpowiedzi na leczenie) lub jako pogorszenie w nasileniu objawów.</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa

^A Podczas każdej z trzech wizyt wykonano ustandaryzowaną sekwencję nagrań (długość nagrania 30 minut) pacjenta na taśmie wideo, podczas siedzenia, chodzenia, picia, wykonywania powtarzalnych czynności (takich jak zapinanie guzików i klaskanie) oraz podczas czytania na głos. Poprawę oceniano jako niewielką, umiarkowaną lub znaczną. Poprawę podczas terapii TBZ uznawano tylko wtedy, gdy wyniki pacjenta podczas jej przyjmowania były lepsze, niż przed leczeniem, jak i podczas przyjmowania placebo. Jeśli poprawa nasilenia objawów u pacjenta podczas leczenia TBZ była większa, niż podczas stosowania placebo, ale stan chorego nie był lepszy, niż przed zastosowaniem leczenia lub odwrotnie, poprawę uznawano za klinicznie nieistotną. Jeśli podczas terapii TBZ u pacjenta nastąpiło pogorszenie objawów w porównaniu ze stanem przed leczeniem i podczas podawania placebo, to odpowiedź na terapię TBZ zdefiniowano jako wystąpienie pogorszenia stanu pacjenta. We wszystkich przypadkach obaj obserwatorzy byli w pełni zgodni, chociaż oceny były sporządzane niezależnie.

[^]Od momentu osiągnięcia optymalnej dawki

[#]lekami jakie prowadziły do powstania objawów dystonii późnej były: leki antypsychotyczne (w tym fenotiazyny, tioksanteny (chlorprotiksen, tiotiksen), haloperidol, loksapina, a także amoksapina w przypadku 2 chorych i prochlorperazyna u 3 chorych

^{##}Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów i funkcjonowania: 1 - znaczna redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, doskonała poprawa w funkcjonowaniu; 2 - umiarkowana redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, bardzo dobra poprawa w funkcjonowaniu; 3 - umiarkowana poprawa w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, łagodna poprawa w funkcjonowaniu lub brak poprawy; 4 - niewielka redukcja lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu; 5 - pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu.

^{^^}prawdopodobnie w publikacji podano błędne informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w grupach chorych z dystonią – poszczególne leki nie dają sumarycznej liczby równej wartości podanej w publikacji

7.2.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów w randomizowanych badaniach klinicznych.

W badaniach Jankovic 1982, Asher 1981 brak jest opisu metody randomizacji co wpływa na niejasne ryzyko w domenach „metoda randomizacji” i „ukrycie kodu randomizacji”. Ryzyko w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” należy ocenić jako niskie. Ryzyko w domenach „niekompletne dane nt. efektów” oraz „selektywne raportowanie” oceniono jako wysokie, w domenie „niekompletne dane nt. efektów” ryzyko błędów oceniono jako wysokie, ponieważ nie podano informacji o utracie pacjentów z badania.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Jankovic 1982	Asher 1981
Metoda randomizacji	niejasne	niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	wysokie	wysokie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. ocenę jakości badań jednoramiennych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NICE. Badania Kenney 2007 oraz Jankovic 1997, Mardsen 1984, Swash 1972 uzyskały 5/8 punktów. Punkt odjęto za przeprowadzenie badań w jednym ośrodku, brak informacji czy chorych do badań włączano kolejno oraz brak jasnej definicji punktów końcowych). Badanie Paleacu 2004 uzyskało 6/8 punktów. Punkty odjęto za brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brak informacji czy chorych do

badania włączano kolejno. Badania Miguel 2017 oraz Jankovic 1988 oceniono na 7 punktów, punkt odjęto za liczbę ośrodków (badania jednoośrodkowe).

7.2.2. Wyniki oceny skuteczności

Subpopulacja pacjentów z dystonią uogólnioną

W badaniach włączonych do analizy, nie raportowano odrębnych danych dotyczących stosowania TBZ w populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi. Odrębne wyniki dotyczące populacji pacjentów z dystonią uogólnioną raportowano w badaniach randomizowanych Asher 1981 i Jankovic 1982, w prospektywnym badaniu Swash 1972 oraz badaniach retrospektywnych Jankovic 1988 oraz Mardsen 1984.

Zarówno w publikacji Asher 1982 jak i Jankovic 1982 nie podano sposobu definiowania oceny odpowiedzi na leczenie. W badaniu Asher 1982 wskazano, iż znaczną poprawę w ocenie nasilenia objawów dystonii uogólnionej zaobserwowano u jednego z 3 (33%) chorych. W przypadku pozostałych dwóch pacjentów, raportowano odpowiednio brak odpowiedzi oraz pogorszenie (pacjent odmówił kontynuacji leczenia TBZ). Ogółem poprawę obserwowano u 3/8 pacjentów z dystonią uogólnioną i segmentalną.

Natomiast poprawę w ocenie nasilenia objawów po terapii TBZ względem PLC raportowano u 3/5 (60%) chorych z dystonią uogólnioną włączonych do badania Jankovic 1982. U 1/5 pacjentów obserwowano pogorszenie. Brak jest danych dla jednego z analizowanych pacjentów.

W badaniu Swash 1972, odpowiedź kliniczną obserwowano u 3 z 5 pacjentów z dystonią uogólnioną. U 2 pacjentów z odpowiedzią kliniczną, stan zdrowia pogorszył się w momencie przerwania leczenia tetrabenazyną (po 4 tygodniach). U jednego z 5 pacjentów z dystonią uogólnioną nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, które ustąpiło po przerwaniu leczenia TBZ.

W retrospektywnym badaniu Jankovic 1988 wskazano, iż po ok. 14,4 miesiącach leczenia TBZ, u 17/19 (90%) pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie, w tym u 10/19 (53%) pacjentów odnotowano umiarkowaną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz bardzo dobrą poprawę w funkcjonowaniu, a u 7/19 (37%) umiarkowaną poprawę w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz łagodną poprawę w funkcjonowaniu lub brak poprawy. U 2/19 pacjentów stwierdzono niewielką redukcję lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu.

W publikacji Mardsen 1984 opisano 2 dzieci z dystonią uogólnioną oraz 12 pacjentów dorosłych z ciężką dystonią tułowia, u których zastosowano terapię trójlekową składającą się z tetrabenazyny, benzheksolu i pimozydu.

Znaczną poprawę stwierdzono u 6/12 (50%) pacjentów dorosłych, natomiast poprawę umiarkowaną u 3/12 (25%). Jeden pacjent (8%) osiągnął niewielką poprawę, a u 2 (11%) nie raportowano żadnej poprawy.

U 1 z 2 dzieci, które było sparaliżowane i wentylowane w celu złagodzenia wyniszczającej, uogólnionej dystonii idiopatycznej, rozpoczęło leczenie tetrabenazyną (75 mg dziennie), z rosnącą dawką pimozydu (do 12 mg dziennie), do którego po dwóch tygodniach dodano benzheksol. Po 2 tygodniach leczenia, przy dawce 12 mg/dziennie benzheksolu, można było zakończyć wspomaganą wentylację i zamknąć tracheostomię. Po kolejnych 2 tygodniach, podczas których benzheksol zwiększano do 18 mg dziennie, pacjent był w stanie wyjść do domu, aczkolwiek nadal z widocznymi objawami dystonii uogólnionej. Drugi chłopiec był leczony tetrabenazyną (75 mg/dziennie) i benzheksolem (30 mg/dziennie), po dodaniu pimozydu (1 mg/dziennie), u pacjenta wystąpiła ostra reakcja dystoniczna, więc podawanie pimozydu zostało przerwane. Późniejsze leczenie tetrabenazyną i benzheksolem nie dawało efektu, więc leki zostały wycofane. Pacjent pozostał poważnie niepełnosprawny z brakiem możliwości poruszania.

Subpopulacja pacjentów z dystonią, w tym pacjenci z dystonią uogólnioną

Wyniki łączne dotyczące populacji pacjentów z dystonią różnego rodzaju, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną podano w badaniach retrospektywnych: Jankovic 1997, Paleacu 2004, Kenney 2007, Miguel 2017.

W badaniu Jankovic 1997 podano informację, iż nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie TBZ między typami dystonii. Znaczną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz doskonałą poprawę w funkcjonowaniu stwierdzono u 48/108 (45%) pacjentów z różnymi typami dystonii idiopatycznej. U dwóch pacjentów stwierdzono pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych

i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu. U pacjentów z dystonią późną odnotowano znaczą poprawę u 83 z 94 (89%) pacjentów podczas pierwszej oraz u 79 z 94 (85%) na ostatniej wizycie po zastosowaniu terapii TBZ.

Natomiast w badaniu Paleacu 2004 podano wyniki dla subpopulacji pacjentów z dystonią tułowia, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną. Poprawę stanu klinicznego raportowano u 12/26 (46%) z ocenianych chorych. Znaczną, umiarkowaną, łagodną poprawę raportowano odpowiednio u 2/26 (8%), 7/26 (27%), 3/26 (12%) pacjentów. Pogorszenie stwierdzono u 5/26 (19%) pacjentów, natomiast brak odpowiedzi na leczenie u 8/26 (31%) analizowanych pacjentów

W badaniu Kenney 2007 również nie raportowano odrębnych danych dotyczących pacjentów z dystonią uogólnioną. Jednocześnie znaczącą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie obserwowano u ok. 69% pacjentów z dystonią.

Do badania Miquel 2017 włączono 6 pacjentów z dystonią, w tym 2 dystonią uogólnioną. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 5/6 (83%) analizowanych pacjentów. W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących pacjentów z dystonią uogólnioną.

Wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenia w subpopulacji pacjentów z dystonią uogólnioną lub dystonią, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie	Typ badania	Populacja (N)	Wyniki (n/N, %)
Asher 1981	RCT, cross-over	Dystonia uogólniona	Znaczna/umiarkowana poprawa: 1/3 (33%) Brak odpowiedzi: 1/3 (33%) Brak danych: 1/3 (33%)
Jankovic 1982	RCT, cross-over	Dystonia uogólniona	Znaczna poprawa: 3/5 (60%) Brak odpowiedzi: 1/5 (20%) Pogorszenie: 1/5 (20%)
Swash 1972	Obserwacyjne prospektywne	Dystonia uogólniona [^]	Odpowiedź kliniczna: 3/5 (60%) Pogorszenie: 1/5 (20%)
Jankovic 1988	Obserwacyjne retrospektywne	Dystonia uogólniona	Znaczna/umiarkowana poprawa: 10/19 (53%) Łagodna poprawa/brak odpowiedzi: 9/19 (47%)
Jankovic 1997	Obserwacyjne retrospektywne	Różne typy dystonii, w tym pacjenci z dystonią uogólnioną (41/108, 38%)	Znaczna poprawa: 49/108 (45%) Umiarkowana poprawa: 15/108 (14%) Łagodna poprawa: 18/108 (17%) Brak odpowiedzi: 24/108 (22%) Pogorszenie: 2/108 (2%)
Palaceau 2004	Obserwacyjne retrospektywne	Dystonia tułowia, w tym pacjenci z dystonią uogólnioną*	Znaczna/umiarkowana poprawa: 9/26 (35%) Łagodna poprawa: 3/26 (11,5%) Brak odpowiedzi: 8/26 (31%) Pogorszenie: 5/26 (19%)
Kenney 2007	Obserwacyjne retrospektywne	Różne typy dystonii, w tym pacjenci z dystonią uogólnioną*	Znaczna/umiarkowana poprawa: ok. 69%
Miquel 2017	Obserwacyjne retrospektywne	Różne typy dystonii, w tym pacjenci z dystonią uogólnioną (2/6, 33%)	Odpowiedź na leczenie: 5/6 (83%)

*nie podano szczegółowej liczby pacjentów w dystonią uogólnioną; ^typ dystonii: dystonia musculorum deformans

Wyniki raportowane w populacji całkowitej analizowanej we włączonych badaniach (pacjenci z różnymi typami hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych)

- Badania randomizowane

Asher 1982

U 8/26 (31%) pacjentów zaobserwowano znaczną poprawę w ocenie nasilenia objawów choroby. Poprawa umiarkowana wystąpiła u 6 (23%) pacjentów. Niewielką poprawę odnotowano u 1 pacjenta, natomiast w przypadku 10 raportowano brak odpowiedzi na leczenie. Spośród 26 pacjentów włączonych do badania u 1 pacjenta nastąpiło pogorszenie choroby.

Jankovic 1982

U 14/19 (74%) pacjentów włączonych do badania odnotowano znaczną poprawę objawów po ok. 7 tyg. terapii. U 2/19 (10%) pacjentów odnotowano poprawę umiarkowaną. Brak poprawy oraz pogorszenie raportowano odpowiednio u 2 pacjentów, natomiast u jednego wystąpiło pogorszenie.

- Badania retrospektywne

Jankovic 1988

Przy okresie obserwacji wynoszącym ok. 18 (1; 80) mies. odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 162/195 (83%) pacjentów, z czego u 8 (4,1%) odnotowano znaczną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz doskonałą poprawę w funkcjonowaniu, u 73 (37,5%) umiarkowaną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz bardzo dobra poprawa w funkcjonowaniu i u 81 (41,5%) - umiarkowaną poprawę w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz łagodną poprawę w funkcjonowaniu lub brak poprawy.

Natomiast u 26/195 (13,3%) pacjentów wystąpiła niewielka redukcja lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu, a u 7 (3,6%) pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu.

Jankovic 1997

Znaczną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz doskonałą poprawę w funkcjonowaniu, odnotowano u 266/400 (66,5%) pacjentów, w tym u 25 (86%) z chorobą Huntingtona, 9 (85%) pacjentów z dystonią późną, 60 (73%) z dyskinezą późną, 21 (72,4%) z innymi zaburzeniami ruchu, 24 (51%) pacjentów z zespołem Tourette'a oraz u 49 (45%) z dystonią idiopatyczną. U 3/400 (<1%) pacjentów stwierdzono pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu.

Paleacu 2004

Poprawę objawów stwierdzono 72/118 u 61% pacjentów, w tym u 22 (18,6%) stwierdzono wyraźną poprawę, była to grupa pacjentów leczona najdłużej (25,4 miesiąca) i otrzymywała średnią dawkę TBZ wynoszącą 70,5 mg/dziennie.

Leczenie TBZ przerwano u 42/118 (35%) pacjentów. U 23 (32,2%) nie stwierdzono poprawy objawów, a u 15 pacjentów nastąpiło pogorszenie.

Miquel 2017

W ciągu 40 mies. terapii i przy zastosowaniu maksymalnej dawki TBZ wynoszącej 37,5 mg/dobę, u 94/108 (87%) włączonych pacjentów stwierdzono znaczną poprawę kliniczną, w tym u 85 (90,4%) pomimo klinicznej poprawy obserwowana objawy choroby, natomiast 9 pacjentów (10%) pozostawało bez objawów.

U 14 (13%) pacjentów nie odnotowano poprawy, z czego u 12 (85,2%) dawka TBZ nie została zwiększona lub terapia została przerwana przedwcześnie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych, a u 2 (14,3%) chorych nie odnotowano poprawy przez średni okres terapii wynoszący 34,5 miesiąca i przy maksymalnej dawce TBZ wynoszącej 62,5 mg. Nie stwierdzono pogorszenia zaburzeń ruchowych u pacjentów podczas leczenia TBZ.

7.2.3. Wyniki oceny bezpieczeństwa

We włączonych badaniach nie podano odrębnych wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z dystonią uogólnioną. Poniżej zaprezentowano wyniki dla populacji całkowitej włączonej do omawianych badań.

Badania randomizowane

Asher 1982

W populacji całkowitej badania, zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u 15/33 (45%) pacjentów. Po zmniejszeniu dawki TBZ najczęściej ustępowały. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: senność (30%), nadmierne ślinienie (12%), parkinsonizm (9%), depresja (6%).

Jankovic 1982

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u 13/19 (68%) pacjentów. Najczęściej dotyczyły one wystąpienia senności (26%), nadmiernego ślinienia (21%), bezsenności (16%), niepokoju (16%), powolności (16%), drżenia (16%), zmęczenia (11%) oraz niedociśnienia ortostatycznego (11%).

Badania retrospektywne**Jankovic 1988**

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z leczeniem były: parkinsonizm 24% (53/217), senność/zmęczenie 13% (28/217), depresja 11% (23/217), nerwowość/niepokój 7% (16/217), bezsenność 5% (11/217).

Jankovic 1997

Leczenie przerwano u 218/400 pacjentów, w tym z powodu braku skuteczności u 53/218 (24%), wystąpienia zdarzeń niepożądanych u 92 (42%), ustąpienia samoistnego zaburzeń ruchowych u 29 (13%), śmierci (autorzy badania deklarują brak związku z leczeniem TBZ) u 20 (9%).

Do zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących u pacjentów należały senność/zmęczenie 146/400 (37%), parkinsonizm 114 (29%), depresja 60 (15%), bezsenność 44 (11%), nerwowość/niepokój 41 (10%), akatyzja 38 (10%).

Paleacu 2004

Leczenie TBZ zostało przerwane u 42/118 (35%) pacjentów, z czego u 23 pacjentów z powodu braku efektów leczenia, u 15 z powodu pogorszenia objawów choroby, u 4 pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 19 (16%) pacjentów, dotyczyło one wystąpienia senności/osłabienia/apatii u 7 pacjentów (wśród nich 4 pacjentów przerwało leczenie, u pozostałych 3 senność ustąpiła po zmniejszeniu dawki), depresji u 2 pacjentów, parkinsonizmu u 6, ostrej akatyzji u 2 oraz duszności u jednego pacjenta i zaburzeń chodu również u jednego pacjenta.

Trzech pacjentów zmarło, nie było to związane z leczeniem TBZ (2 pacjentów zmarło z powodu choroby układu krążenia, która była obecna przed rozpoczęciem leczenia TBZ, a jeden z powodu wypadku drogowego).

Kenney 2007

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane stanowiły: senność (wystąpiła u 112/448, 25% pacjentów), parkinsonizm (15%), depresja (8%) i akatyzja (8%). Wszystkie zdarzenia niepożądane były zależne od dawki i ustępowały po jej zmniejszeniu.

Do przyczyn prowadzących do przerwania leczenia należały: wystąpienie nietolerowanych zdarzeń niepożądanych (17% pacjentów), brak skuteczności leczenia TBZ (9% pacjentów) oraz trudności finansowe (8% pacjentów).

Miquel 2017

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem TBZ wystąpiły u 52/108 (48%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były parkinsonizm u 29 (52%) pacjentów oraz zaburzenia psychiczne, które pojawiły się u 14 (25%) pacjentów (dot. one wystąpienia depresji w 38%, leku u 25% i nasilenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych u 38% pacjentów).

Mardsen 1984

Wśród 9 pacjentów dorosłych, którzy kontynuowali terapię TBZ, u 3 wystąpił parkinsonizm, u jednego akatyzja, 2 pacjentów miało skutki uboczne spowodowane przyjmowaniem leku cholinolitycznego, a u jednego stwierdzono senność.

7.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tetrabenazyny w omawianych wskazaniach względem innej aktywnej terapii w analizowanej populacji.

Analizę oparto o badania randomizowane typu cross-over oraz badania retrospektywne, w których raportowano wyniki dla niewielkiej liczby pacjentów z dystonią uogólnioną. Odrębne wyniki dotyczące populacji pacjentów z dystonią uogólnioną raportowano jedynie w badaniach Asher 1981, Jankovic 1982 (badania randomizowane), Jankovic 1988 i Mardsen 1984 (badania retrospektywne) oraz badaniu Swash 1972 (badanie prospektywne).

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa we włączonych badaniach raportowano w populacji całkowitej, nie podając odrębnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dystonią uogólnioną.

Ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano by jakość życia u chorych z dystonią stosujących TBZ.

W części z badań (Mardsen 1984, Jankovic 1997, Miguel 2017) oprócz badanej interwencji chorzy mogli otrzymywać inne terapie. W badaniach Kenney 2007, Paleacu 2004, Jankovic 1988 nie podano informacji na temat ewentualnego leczenia dodatkowego.

Należy również wskazać, iż włączone badania cechują się poważnymi ograniczeniami. Jako podstawowe należy wskazać: brak aktywnej grupy kontrolnej, retrospektywny charakter w większości uwzględnionych badań, mała liczebność prób oraz brak pełnego raportowania wyników w podgrupach, jak również fakt, iż większość z badań była przeprowadzona w jednym ośrodku, z wyjątkiem badania Paleacu 2004 (badanie wieloośrodkowe). Okres obserwacji w poszczególnych badaniach był bardzo zróżnicowany lub nie był podany, w związku z czym utrudniona jest interpretacja oraz porównywanie wyników z uwagi na odmienny czas ekspozycji na TBZ. Dodatkowo w większości badań odpowiedź na leczenie u chorych oceniano na podstawie zróżnicowanych, niezwalidowanych skal skonstruowanych przez badaczy prowadzących badanie, co ogranicza możliwość porównania wyników między badaniami. Ponadto, w publikacjach Jankovic 1982 i Asher 1981 nie zdefiniowano sposobu oceny odpowiedzi na leczenie.

7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tetmodis:

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych (bardzo często $\geq 1/10$ pacjentów) przy stosowaniu leku Tetmodis należą: depresja, senność (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach).

Do często spotykanych (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu leku Tetmodis należą: lęk, bezsenność, dezorientacja, hipotensja, utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Tetmodis

Należy stopniowo dostosowywać dawkę tetrabenazyny, aby ustalić najwłaściwszą dawkę dla każdego pacjenta.

Parkinsonizm: Tetrabenazyna może wywoływać objawy parkinsonizmu lub powodować zaostrzenie objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę, a jeśli objawy nie ustępują, rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Sedacja: Sedacja jest najczęstszym działaniem niepożądanym tetrabenazyny ograniczającym wielkość dawki. Dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność do momentu ustalenia dawki podtrzymującej tetrabenazyny i wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy, zanim podejmą się zadań wymagających czujności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn

Złośliwy zespół neuroleptyczny: rzadkie powikłanie leczenia tetrabenazyna, występuje najczęściej na początku leczenia, w odpowiedzi na zmiany dawki albo po długotrwałej terapii. Głównymi objawami tego stanu są zaburzenia psychiczne, sztywność, hipertermia, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (nadmierne pocenie się i wahania ciśnienia krwi) oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku podejrzenia wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego należy natychmiast przerwać stosowanie tetrabenazyny i rozpocząć odpowiednie leczenie

Wydłużenie skorygowanego odstępu QTc: Tetrabenazyna powoduje nieznaczne wydłużenie (do 8 ms) skorygowanego odstępu QT. Tetrabenazynę należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają QTc oraz u pacjentów z zespołami wrodzonego wydłużonego odstępu QT oraz zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie.

Depresja/skłonności samobójcze: Tetrabenazyna może wywoływać lub nasilać objawy depresji. Opisywano również przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących tetrabenazynę. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów z depresją bądź próbą samobójczą w wywiadzie, a także pacjentów z myślami samobójczymi. W przypadku wystąpienia depresji lub myśli samobójczych postępowanie może obejmować zmniejszenie dawki tetrabenazyny i(lub) rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym. W przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej depresji bądź myśli samobójczych należy rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny i rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym.

Przyjmowanie tetrabenazyny przez pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub nasilenia napadów gniewu i zachowań agresywnych. Inhibitory

Inhibitory MAO: Stosowanie inhibitorów MAO jest przeciwwskazane i należy przerwać ich stosowanie na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną

Akatyzja, niepokój i pobudzenie: pacjentów przyjmujących tetrabenazynę należy monitorować pod kątem obecności objawów pozapiramidowych i akatyzji, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niepokoju i pobudzenia, które mogą wskazywać na rozwój akatyzji.

Hipotensja ortostatyczna: Tetrabenazyna w dawkach terapeutycznych może wywoływać hipotensję ortostatyczną. Należy to wziąć pod uwagę, stosując tetrabenazynę u pacjentów, którzy mogą być podatni na hipotensję lub jej skutki. U pacjentów podatnych na hipotensję należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych przy przyjmowaniu pozycji stojącej.

Hiperprolaktynemia: Tetrabenazyna powoduje zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi u ludzi. Po podaniu dawki 25 mg zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie prolaktyny w osoczu zwiększało się czterolub pięciokrotnie. Doświadczenia na hodowlach tkankowych wskazują, iż w warunkach in vitro około jedna trzecia przypadków raka piersi to guzy prolaktynozależne, co stanowi czynnik potencjalnie istotny w przypadku rozważania leczenia tetrabenazyną u pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie.

EMA, FDA, URPL

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) odnaleziono informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa preparatu Xenazine (tetrabenazyna) zarejestrowanego w leczeniu osób z chorobą Huntingtona, datowane na sierpień 2013. Tetrabenazyna została zatwierdzona przez FDA w 2008 roku. Dla zachowania pewności, że korzyści przewyższają ryzyko wiążące się ze stosowaniem tego leku, utworzona została strategia oceny i minimalizacji ryzyka (REMS, ang. risk evaluation and mitigation strategy).

Podwyższone ryzyko związane ze stosowaniem TBZ stwierdzono w odniesieniu do występowania przypadków depresji i prób samobójczych, właściwym dostosowywaniem dawki i dawkowaniem oraz interakcjami z silnymi inhibitorami CYP2D6. W ramach minimalizacji ryzyka wprowadzono plan komunikacji (m.in. spotkania ze specjalistami, rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych) oraz harmonogram oceny leku (kolejne oceny powinny zostać przeprowadzone po 1,5 roku, 3, 4, 6 i 7 latach od momentu dopuszczenia do obrotu). Do głównych ostrzeżeń przy stosowaniu tetrabenazyny zalicza się przede wszystkim depresję i próby samobójcze. Dlatego, podczas leczenia należy rozważyć czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przewyższa korzyści kliniczne związane z kontrolą ruchów mimowolnych. Dodatkowo, należy monitorować chorego oraz zachować ostrożność przy leczeniu pod kątem wystąpienia lub nasilenia objawów depresji, myśli lub zachowań samobójczych. Chory i jego opiekunowie powinni być poinformowani o występującym ryzyku oraz pouczeni o zgłaszaniu istotnych zmian w zachowaniu do lekarza prowadzącego. Dawkowanie powinno być zindywidualizowane i należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki leku, szczególnie monitorując chorego pod kątem wystąpienia opisanych wyżej działań niepożądanych.

W ramach ostrożności: należy zakończyć leczenie tetrabenazyną w przypadku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego; należy zredukować dawkę leku lub zakończyć leczenie jeśli wystąpią: niepokój, pobudzenie, akatyzya lub parkinsonizm; alkohol lub inne środki uspokajające mogą nasilać senność i sedację; sedacja lub senność mogą ograniczać możliwość prowadzenia pojazdów lub obsługi złożonych maszyn; należy monitorować chorego pod kątem wystąpienia dysfagii i zapalenia płuc; należy zakończyć leczenie tetrabenazyną jeśli po zastosowaniu razem z lekami redukującymi lub antagonistującymi dopaminę wystąpi nasilenie objawów pozapiramidowych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania TBZ są: sedacja/senność, zmęczenie, bezsenność, depresja, akatyzya, lęk i nudności.

Ze względu celu osiągnięcia celów zaplanowanej strategii, produkt Xenazine został wyłączony programu REMS w 2015 r.

Na stronach EMA, URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej tetrabenazyna.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę obecnie ze środków publicznych finansowana jest 1 prezentacja leku Tetmodis, zawierająca substancję czynną tetrabenazyna we wskazaniu: leczenie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona. Produkt ten dostępny jest w ramach grupy limitowej 238.0, Inne leki działające na układ nerwowy - tetrabenazyna.

Tabela 10. Refundacja produktów leczniczych zawierających tetrabenazynę

Nazwa leku	Postać i dawka, opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	Odpłatność NFZ	WDS
Tetmodis	tabl., 25 mg, 112 szt.	5909990805594	432,00	453,60	477,44	477,44	ryczałt	474,24	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; CD – cena detaliczna

Ponadto, poza lekiem Tetmodis, na polskim rynku dostępne są również 2 prezentacje innego leku zawierającego tetrabenazynę - Dystardis (tabletki 25 mg, w opakowaniu 42 szt. i 112 szt.), które nie są aktualnie refundowane.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, prof. A. Słowik, przekazanej do Ministerstwa Zdrowia w przedmiotowej sprawie, „populacja pacjentów potrzebujących w/w terapii będzie się mieścić w zakresie 80- 2800 osób (ta rozbieżność wynika z odmienności wyników badań epidemiologicznych na świecie; w Polsce takich danych brak).”

Ze względu na brak innych dostępnych danych epidemiologicznych, w niniejszym rozdziale przygotowano dwa warianty obliczeń: minimalny, z roczną populacją 80 pacjentów oraz maksymalny, w którym przyjęto, że rocznie tetrabenazyną będzie leczonych 2800 osób.

Koszt tetrabenazyny przyjęto jako cenę leku Tetmodis wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 roku (koszt ten pokazano w rozdziale 8.1). Obliczono koszt 1 mg tetrabenazyny, który wyniósł 0,169 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,171 PLN z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ).

Zgodnie z danymi literaturowymi, dawkowanie tetrabenazyny uzależnione jest od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Wg dawkowania podanego w ChPL Tetmodis (tetrabenazyna) zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg 1–3 razy na dobę. Dawkę można zwiększać o 12,5 mg co 3–4 dni do zaobserwowania optymalnego działania lub wystąpienia objawów nietolerancji. Dawka maksymalna wynosi 200 mg/dobę.

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na zróżnicowanie dawek raportowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej, gdzie średnia docelowa dawka tetrabenazyny wynosiła od ok. 60 mg/dobę (Kenney 2007) do ok. 175 mg/dobę (Asher 1982). W badaniu Jankovic 1988, w którym przedstawiono dane dotyczące dawkowania w subpopulacji pacjentów z dystonią uogólnioną, maksymalna średnia dobowo dawka tetrabenazyny wynosiła ok. 114 mg/dobę. W związku z powyższym, oszacowania kosztu refundacji produktu leczniczego zawierającego tetrabenazynę we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono dla trzech dawek: 60 mg (dawka minimalna), 175 mg/dobę (dawka maksymalna) oraz dawka 100 mg wskazana przez WHO jako DDD dla tetrabenazyny (dawka zbliżona do dawki raportowanej w badaniu Jankovic 1988 dla dystonii uogólnionej).

Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Koszt refundacji produktu leczniczego zawierającego tetrabenazynę we wnioskowanym wskazaniu: oszacowania Agencji

Dawka dzienna	Koszt terapii dziennej [PLN]		Koszt terapii rocznej [PLN]	
	Wariant minimalny 80 pacjentów	Wariant maksymalny 2800 pacjentów	Wariant minimalny 80 pacjentów	Wariant maksymalny 2800 pacjentów
Perspektywa NFZ				
Dawka 60 mg*	812,98	28 454,40	296 941,99	10 392 969,60
Dawka 100 mg	1 354,97	47 424,00	494 903,31	17 321 616,00
Dawka 175 mg	2 371,20	82 992,00	866 080,80	30 312 828,00
Perspektywa wspólna				
Dawka 60 mg*	818,47	28 646,40	298 945,65	10 463 097,60
Dawka 100 mg	1 364,11	47 744,00	498 242,74	17 438 496,00
Dawka 175 mg	2 387,20	83 552,00	871 924,80	30 517 368,00

*biorąc pod uwagę dostępność leku tetrabenazyna w postaci tabletek a 25 mg dawka 60 mg może być trudna do realizacji

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów zawierających tetrabenazynę, w zależności od dawkowania, szacunkowy koszt rocznej terapii z perspektywy NFZ wyniesie w wariantcie minimalnym (populacja 80 pacjentów) od blisko 300 tys. PLN do blisko 870 tys. PLN. W wariantcie maksymalnym (populacja 2800 pacjentów) z perspektywy NFZ szacunkowy koszt wyniesie od 10,4 mln PLN do 30,3 mln PLN. Szacunkowe roczne koszty z perspektywy wspólnej wyniosą w wariantcie minimalnym od ok. 300 tys. zł do ok. 870 tys. PLN, a w wariantcie maksymalnym od 10,5 mln PLN do 30,5 mln PLN.

Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi m.in. z zróżnicowanego dawkowania tetrabenazyny oraz niepewności danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), pismem z dnia 17 lutego 2021 r. znak PLR.4504.28.2021.RB (data wpływu do AOTMiT 17.02.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- tetrabenazyna

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.

Problem zdrowotny

Dystonia (dawniej: „*dystonia musculorum deformans*”) jest chorobą układu ruchowego związaną z niekontrolowanym powolnym skurczem mięśni szkieletowych o charakterze obrotowym lub zwrotnym o stałym, przewidywalnym wzorcu ruchowym prowadzącym do nieprawidłowej postawy ciała. Ruchy dystoniczne mogą przypominać mioklonie, gdy skurcze mięśni są szybkie i krótkotrwałe, lub mogą imitować drżenie, gdy skurcze mięśni są powtarzalne i rytmiczne. Ruchy dystoniczne mogą obejmować jedną lub wiele części ciała.

Zwykle dystonie klasyfikuje się na podstawie wieku, zachorowania, zajęcia różnych części ciała lub etiologii. Klasyfikacja dystonii oparta na zajęciu poszczególnych części ciała rozróżnia dystonie:

- ogniskowe (zajęcie jednego rejonu ciała),
- segmentarne (zajęcie dwóch sąsiadujących rejonów),
- wieloogniskowe (zajęcie kilku niezwiązanych anatomicznie rejonów ciała),
- uogólnione, w których zajęte są kończyna dolna, tułów i jeden inny rejon ciała lub obie kończyny dolne i inny rejon ciała.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawiczymi. Odnalezione dane literaturowe wskazują, iż częstość występowania dystonii jest trudna do ustalenia.

Częstość występowania dystonii pierwotnej w populacji ogólnej szacuje się na poziomie ok. 15-30 / 100 000 mieszkańców. Wskaźnik chorobowości dotyczący dystonii uogólnionych oszacowany w badaniu przeprowadzonym w latach 1950-1982 w Stanach Zjednoczonych w mieście Rochester wyniósł 34/1 000 000, natomiast wskaźnik zapadalności 2/1 000 000 mieszkańców rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Prof. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, w opinii przekazanej do Ministerstwa Zdrowia wskazała, iż *brak jest innych możliwości do zastosowania w w/w stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych.*

W toku prac nad opracowaniem nie odnaleziono wytycznych wskazujących odrębne zalecenia dotyczące bezpośrednio populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.

W wytycznych EFNS 2011 dotyczących leczenia dystonii pierwotnych wskazano, iż z powodu braku wystarczających dowodów nie ma możliwości wydania rekomendacji dotyczących stosowania leków antidopaminergicznych (w tym tetrabenazyny) leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwcholinergicznych.

Odnalezione wytyczne ANN 2019 dotyczące leczenia m.in. dystonii późnych jako opcje terapeutyczne o potencjalnej skuteczności możliwe do zastosowania w leczeniu farmakologicznym dystonii wymieniają przede wszystkim tetrabenazynę, amantydynę (wraz z neuroleptykiem) oraz klonazepam. Jednocześnie w wytycznych zaznaczono, iż zarówno klonazepam, jak i amantydyna zalecane są do stosowania w leczeniu krótkotrwałym. Ponadto, z powodu braku wystarczających danych klinicznych nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwcholinergicznych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie brak jest w Polsce leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu: dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, obecną sytuację refundacyjną oraz opinię eksperta klinicznego dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej, przyjęto, iż obecnie w Polsce brak jest innych możliwych do zastosowania technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawiczymi, a jako potencjalny komparator można wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Analiza skuteczności

Nie odnaleziono badań raportujących odrębne dane dotyczące stosowania TBZ w populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem tetrabenazyny (TBZ) włączono 2 pierwotne badania z randomizacją typu cross-over, porównujące tetrabenazynę (TBZ) z placebo (PLC): Asher 1981 i Jankovic 1982 oraz dodatkowo w ramach analizy przedstawiono także wyniki 7 badań obserwacyjnych: Miguel 2017, Kenney 2007, Paleacu 2004, Jankovic 1997, Jankovic 1988, Swash 1972. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż populację analizowaną w powyższych badaniach stanowili pacjenci z rozpoznaniem różnego rodzaju zaburzeń motorycznych, w tym głównie zaburzeń dystonicznych, dyskinezy później oraz zaburzeń motorycznych związanych z przebiegiem choroby Huntingtona. Natomiast odrębne wyniki dotyczące populacji pacjentów z dystonią uogólnioną raportowano w badaniach randomizowanych Asher 1981 i Jankovic 1982, w prospektywnym badaniu Swash 1972 oraz badaniach retrospektywnych Jankovic 1988 oraz Mardsen 1984.

Subpopulacja pacjentów z dystonią uogólnioną

W badaniu Asher 1982 wskazano, iż znaczną poprawę w ocenie nasilenia objawów dystonii uogólnionej zaobserwowano u jednego z 3 (33%) chorych. W przypadku pozostałych dwóch pacjentów, raportowano odpowiednio brak odpowiedzi oraz pogorszenie (pacjent odmówił kontynuacji leczenia TBZ). Ogółem poprawę obserwowano u 3 z 8 pacjentów z dystonią uogólnioną i segmentalną.

W badaniu Jankovic 1982 poprawę w ocenie nasilenia objawów po terapii TBZ względem PLC raportowano u 3/5 (60%) chorych z dystonią uogólnioną włączonych do badania. U 1/5 pacjentów obserwowano pogorszenie.

W badaniu Swash 1972, odpowiedź kliniczną obserwowano u 3 z 5 pacjentów z dystonią uogólnioną. U 2 pacjentów z odpowiedzią kliniczną, stan zdrowia pogorszył się w momencie przerwania leczenia tetrabenazyną (po 4 tygodniach). U jednego z 5 pacjentów z dystonią uogólnioną nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, które ustąpiło po przerwaniu leczenia TBZ.

W retrospektywnym badaniu Jankovic 1988 wskazano, iż po ok. 14,4 miesiącach leczenia TBZ, u 17/19 (90%) pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie, w tym u 10/19 (53%) pacjentów odnotowano umiarkowaną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz bardzo dobrą poprawę w funkcjonowaniu, a u 7/19 (37%) umiarkowaną poprawę w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz łagodną poprawę w funkcjonowaniu lub brak poprawy. U 2/19 pacjentów stwierdzono niewielką redukcję lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu.

W publikacji Mardsen 1984 znacząco poprawę stwierdzono u 6/12 (50%) pacjentów dorosłych z ciężką dystonią tułowiową, u których zastosowano terapię trójlekową składającą się z tetrabenazyny, benzheksolu i pimozydu, natomiast poprawę umiarkowaną u 3/12 (25%). Jeden pacjent (8%) osiągnął niewielką poprawę, a u 2 (11%) nie raportowano żadnej poprawy. W badaniu opisano również 2 dzieci z dystonią uogólnioną. U jednego z 2 dzieci, rozpoczęło leczenie tetrabenazyną, z rosnącą dawką pimozydu, do którego po dwóch tygodniach dodano benzheksol. Po 4 tygodniach, podczas których benzheksol zwiększano do 18 mg dziennie, pacjent był w stanie wyjść do domu, aczkolwiek nadal występowały u niego widoczne objawy dystonii uogólnionej. Drugi chłopiec był leczony tetrabenazyną i benzheksolem. Po dodaniu pimozydu, u pacjenta wystąpiła ostra reakcja dystoniczna, więc podawanie pimozydu zostało przerwane. Późniejsze leczenie tetrabenazyną i benzheksolem nie dawało efektu, więc leki zostały wycofane. Pacjent pozostał poważnie niepełnosprawnym z brakiem możliwości poruszania.

Analiza bezpieczeństwa

We włączonych badaniach nie podano odrębnych wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z dystonią uogólnioną, wyniki raportowano dla populacji całkowitej.

W badaniach Paleacu 2004, Asher 1982, Miguel 2017, Jankovic 1988, Jankovic 1982 raportowano, iż zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 16%, 45%, 48%, 68% pacjentów.

Najczęściej raportowanymi we włączonych badaniach zdarzeniami niepożądanymi były: senność, depresja, a także parkinsonizm. Wyniki raportowane w poszczególnych badaniach przedstawione poniżej.

Paleacu 2004: zdarzenia niepożądane odnotowano u 16% pacjentów, dotyczyło one wystąpienia senności/osłabienia/apatii, depresji, parkinsonizmu, ostrej akatyzy, duszności lub zaburzeń chodu. Trzech pacjentów zmarło, nie było to związane z leczeniem TBZ (2 pacjentów zmarło z powodu choroby układu krążenia, która była obecna przed rozpoczęciem leczenia TBZ, a jeden z powodu wypadku drogowego).

Asher 1982: Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: senność (30%), nadmierne ślinienie (12%), parkinsonizm (9%), depresja (6%).

Miquel 2017: Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były parkinsonizm u 52% pacjentów oraz zaburzenia psychiczne, które pojawiły się u 25% pacjentów (dot. one wystąpienia depresji w 38%, leku u 25% i nasilenia wcześniej istniejących zaburzeń psychicznych u 38% pacjentów).

Jankovic 1988: Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z leczeniem były: parkinsonizm (24%), senność/zmęczenie (13%), depresja (11%), nerwowość/niepokój (7%), bezsenność (5%).

Jankovic 1982: Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: senność (26%), nadmierne ślinienie (21%), bezsenność (16%), niepokój (16%), powolność (16%), drżenie (16%), zmęczenie (11%) oraz niedociśnienie ortostatyczne (11%).

Jankovic 1997: Leczenie przerwano u 54% pacjentów, w tym z powodu braku skuteczności u 24%, wystąpienia zdarzeń niepożądanych u 42%, ustąpienia samoistnego zaburzeń ruchowych u 13%, śmierci (autorzy badania deklarują brak związku z leczeniem TBZ) u 9%. Do zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących u pacjentów należały senność/zmęczenie (37%), parkinsonizm (29%), depresja (15%), bezsenność (11%), nerwowość/niepokój (10%), akatyzya (10%).

Kenney 2007: Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane: senność u 25% pacjentów, parkinsonizm u 15%, depresja 8% i akatyzya 8%. Wszystkie zdarzenia niepożądane były zależne od dawki i ustępowały po jej zmniejszeniu.

Mardsen 1984: Wśród 9 pacjentów dorosłych, którzy kontynuowali terapię TBZ, u 3 (33%) wystąpił parkinsonizm, u 1 (11%) akatyzya, 2 (22%) pacjentów miało skutki uboczne spowodowane przyjmowaniem leku cholinolitycznego, a u 1 (11%) stwierdzono senność.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje: wytyczne europejskie EFNS z 2006 i 2011 roku dotyczące leczenia dystonii pierwotnej oraz wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Neurologicznego AAN 2019 (aktualizacja wytycznych z 2013 r.) dotyczące postępowania terapeutycznego w przypadku późnych dystonii i dyskinez oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2017) dotyczące leczenia dyskinez późnych.

W żadnym z odnalezionych opracowań nie zidentyfikowano zaleceń odnoszących się bezpośrednio do leczenia dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawicznymi. W wytycznych EFNS 2011 dotyczących leczenia dystonii pierwotnych wskazano, iż z powodu braku wystarczających dowodów nie ma możliwości wydania rekomendacji dotyczących stosowania leków antydopaminergicznych (w tym tetrabenazyny) leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwocholinergicznych. Wytyczne wskazują głęboką stymulację mózgu (DBS) jako dobrą opcję, szczególnie w przypadku dystonii pierwotnie uogólnionej lub odcinkowej, po tym, jak leczenie farmakologiczne lub leczenie toksyną botulinową nie przyniosły odpowiedniej poprawy.

W zaleceniach ANN 2019 jako potencjalnie skuteczne opcje farmakoterapii w leczeniu syndromów późnych, w tym m. i.n. dystonii późnej wymienia się tetrabenazynę (poziom rekomendacji C), amantydynę (poziom rekomendacji C) oraz klonazepam (poziom rekomendacji B). Powyższe terapie są również wskazane w zaleceniach polskich dotyczących leczenia dyskinezy późnej, której objawami są m. in. dystonie (PTN 2017).

Według autorów rekomendacji polskich, tetrabenazyna (TBZ) może być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu późnych dyskinez, szczególnie tych o charakterze płasawicznym i o lokalizacji oromandibularnej. Wytyczne sformułowane przez polskich ekspertów odradzają stosowanie TBZ u pacjentów z depresją, szczególnie w przypadku współwystępowania myśli samobójczych lub nieskuteczności terapii lekami przeciwdepresyjnymi.

Jako terapię zalecaną w leczeniu ogniskowej/segmentalnej dystonii polekowej we wszystkich opisywanych wytycznych wskazuje się wstrzyknięcia toksyny botulinowej (BoNT). Według wytycznych EFNS 2011 wskazana

jest również próba leczenia lewodopą, mającą również znaczenie diagnostyczne, ponieważ poprawa wskazuje na rozpoznanie rzadkiej dystonii podatnej na lewodopę (DYT5).

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących analizowanego wskazania, w obliczeniach wykorzystano liczebność populacji wskazaną przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, prof. A. Słowik. Na tej podstawie, przygotowano dwa warianty obliczeń: minimalny, z roczną populacją 80 pacjentów oraz maksymalny, w którym przyjęto, że rocznie tetrabenazyną będzie leczonych 2800 osób.

Oszacowania kosztu refundacji produktu leczniczego zawierającego tetrabenazynę we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono dla trzech dawek: 60 mg (dawka minimalna), 175 mg/dobę (dawka maksymalna) oraz 100 mg, dawki wskazanej przez WHO jako DDD dla tetrabenazyny (dawka zbliżona do dawki raportowanej w badaniu Jankovic 1988 dla dystonii uogólnionej).

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów zawierających tetrabenazynę, szacunkowy koszt rocznej terapii z perspektywy NFZ (w zależności od dawkowania) wyniesie w wariantcie minimalnym (czyli dla populacji 80 pacjentów) od ok. 300 tys. PLN do blisko 870 tys. PLN. W wariantcie maksymalnym (populacja 2800 pacjentów), z perspektywy NFZ szacunkowy koszt wyniesie od 10,4 mln PLN do 30,3 mln PLN. Szacunkowe roczne koszty z perspektywy wspólnej wyniosą w wariantcie minimalnym od ok. 300 tys. zł do ok. 870 tys. PLN, a w wariantcie maksymalnym od 10,5 mln PLN do 30,5 mln PLN.

Należy jednak zaznaczyć, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi z przyjętej dawki tetrabenazyny oraz niepewnością danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Prof. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazała, iż: (...) *w moim przekonaniu zasadne jest objęcie refundacją leków zawierających tetrabenazynę we wskazaniu poza rejestracyjnym „dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi”.*

Terapia za pomocą leków zawierających tetrabenazynę w/w wskazaniu poprawi jakość życia chorych, ale nie ratuje życia. Brak jest innych możliwych do zastosowania w w/w stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych (...).

10. Źródła

Analiza kliniczna	
Asher 1981	Asher S., Aminoff M., Tetrabenazine and movement disorders, <i>Neurology</i> 1981, 31: 1051-1054
Jankovic 1997	Jankovic J., Beach J., Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders, <i>Neurology</i> . 1997; 48 (2): 358-362
Jankovic 1988	Jankovic J., Orman J., Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias, <i>Neurology</i> . 1988; 38 (3): 391-394
Jankovic 1982	Jankovic J., Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders with Tetrabenazine: A Double-blind Crossover study, <i>Ann Neurol</i> 1982, 11: 41-47
Kenney 2007	Kenney C., Hunter C., Jankovic J., Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders, <i>Mov Disord</i> . 2007
Miguel 2017	Miguel R., Mendonça M.D., Barbosa R., i in., Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study, <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2017
Marsden 1984	Marsden C., Marion M., Quinn N., The treatment of severe dystonia in children and adults, <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> 1984;47:1166-1173
Paleacu 2004	Paleacu D., Giladi N., Moore O., i in., Tetrabenazine treatment in movement disorders, <i>Clin Neuropharmacol</i> . 2004 27 (5): 230-233
Swash 1972	Swash M., Roberts A., Hazim Zakko, Heathfield K., Treatment of involuntary movement disorders with tetrabenazine, <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 1972, 35, 186-191
Wytyczne	
AAN 2013	Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology 2013.
AAN 2017	Sarah Pirio Richardson et al. Dystonia treatment. Patterns of medication use in an international cohort. 2017 American Academy of Neurology
AAN 2018	Bhidayasiri, R., Jitkrisadukul O. Friedmann J.H. , Fahnd S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 2018;
EFNS 2006	A. Albanese et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. <i>European Journal of Neurology</i> 2006, 13: 433–444
EFNS 2011	A. Albanese et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. <i>European Journal of Neurology</i> 2011, 18: 5–18.
PTN 2017	Jarosław Stawek, Monika Białęcka, Dominika Dudek, Dariusz Kozirowski, Monika Rudzińska-Bar, Późne dyskinezy polekowe — rekomendacje grupy ekspertów 2017
Pozostałe publikacje	
Stanowisko RP nr 17/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dnia 5 luteo 2018 r. w sprawie oceny leku Dystardis (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.
Rekomendacja nr 16/2018	Rekomendacja nr 16/2018 z dnia 9 lutego 2018 r. Prezesa AOTMIT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.
ChPL Dystardis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis (tetrabenazinum)
ChPL Tetmodis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tetmodis (tetrabenazinum)
ESDE 2000	The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. <i>J Neurol</i> 247, 787–792 (2000).
Kartha 2010	Prof. dr hab. n.med. Urszula Fiszer. <i>Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP</i> . Warszawa. Wyzwania terapeutyczne w leczeniu dystonii. Artykuł z <i>Neurologic Clinics of North America</i> (Volume 28, Number 4, Pages 927-940, July 2010, Ninith Kartha, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska
Nutt 1988	Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ., 3rd Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. <i>Mov Disord</i> . 1988;3:188–194.
Steeves 2012	Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. <i>Mov Disord</i> . 2012 27: 1789-1796.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	((Dystonia[MeSH Terms]) OR (Dystonia)) AND ((Tetrabenazine[MeSH Terms]) OR (Tetrabenazine))	123
6	(Tetrabenazine[MeSH Terms]) OR (Tetrabenazine)	1,653
5	Tetrabenazine	1,653
4	Tetrabenazine[MeSH Terms]	1,267
3	(Dystonia[MeSH Terms]) OR (Dystonia)	20,945
2	Dystonia	20,945
1	Dystonia[MeSH Terms]	12,950

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 26.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp dystonia/ or exp generalized dystonia/	25024
2	dystonia.ab,kw,ti.	23632
3	1 or 2	32719
4	exp tetrabenazine/	2874
5	tetrabenazine.ab,kw,ti.	1165
6	4 or 5	3041
7	3 and 6	879

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 26.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Dystonia] explode all trees	297
#2	(dystonia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1153
#3	#1 or #2	1199
#4	MeSH descriptor: [Tetrabenazine] explode all trees	66
#5	(tetrabenazine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111
#6	#4 or #5	111
#7	#3 and #6	6

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

