



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon
we wskazaniu:
zespół Tourette'a

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

Opracowanie nr: WS.422.14.2024

(Aktualizacja opracowań nr: OT.4221.33.2021, OT.4320.13.2018)

Data ukończenia: 15 maja 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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: „dane osobowe” lub „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: „osoba fizyczna” lub „nie dotyczy”

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APZ	Arypiprazol
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CINeMA	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
CZN	Cena zbytu netto
DBS	Zabieg głębokiej stymulacji mózgu (ang. <i>deep brain stimulation</i>)
ERP	Terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji (ang. <i>exposure and response prevention</i>);
ESSTS	Europejskie Towarzystwo Badań nad Zespołem Tourette'a
HR	Technika odwracania nawyku (ang. <i>habit reversal</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RCT	Randomizowane badania kontrolowane
RIS	Rysperydon
SGAs	Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji
SMD	Standaryzowana różnica średnich (ang. <i>Standardized mean difference</i>)
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
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst jedn.: Dz.U. z 2024 r., poz. 146)
YGTSS	<i>Yale Global Tic Severity Scale</i>
YGTSS-TTS	<i>Yale Global Tic Severity Scale Total Tic Score</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania
Zespół Tourette'a	Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Streszczenie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	12
4.3. Poprzednie Oceny Agencji.....	12
5. Rekomendacje kliniczne	15
6. Wskazanie dowodów naukowych	18
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
6.2. Opis badań włączonych do analizy	18
6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 24	
7.1. Liczebność populacji z rozpoznaniem: zespół Tourette'a.....	24
7.2. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę	24
7.3. Podsumowanie	25
8. Źródła.....	26
9. Załączniki.....	27
9.1. Wykaz leków zawierających substancje czynne: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	27
9.2. Strategia wyszukiwania publikacji	29

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2024.02.05
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie opinii w sprawie produktów leczniczych zawierających rysperydon, aryprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w zakresie wskazań innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Typ zlecenia: art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285, ze zm.) – do zadań Rady Przejrzystości należy realizacja innych zadań zleconych przez Prezesa Agencji

- 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:

- rysperydon,
- aryprazol,
- topiramát,
- sulpiryd,
- zyprazydon

Zestawienie produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ):

- Orizon, tabl. powł., 1 mg, 20 szt., 05909990831258
- Orizon, tabl. powł., 1 mg, 60 szt., 05909990831265
- Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml, 1 but. 100 ml, 05909990690138
- Orizon, tabl. powł., 2 mg, 60 szt., 05909990831272
- Orizon, tabl. powł., 3 mg, 60 szt., 05909990831289
- Orizon, tabl. powł., 4 mg, 60 szt., 05909990831296
- Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg, 20 szt., 05909990044481
- Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg, 20 szt., 05909990044344
- Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg, 20 szt., 05909990044252
- Risperidon Vipharm, tabl. powł., 4 mg, 20 szt., 05909990044146
- Risperon, tabl. powł., 1 mg, 20 szt., 05909990336524
- Risperon, tabl. powł., 1 mg, 60 szt., 05909990336548
- Risperon, tabl. powł., 2 mg, 20 szt., 05909990336487
- Risperon, tabl. powł., 2 mg, 60 szt., 05909990336500
- Risperon, tabl. powł., 3 mg, 20 szt., 05909990336555
- Risperon, tabl. powł., 3 mg, 60 szt., 05909990336579
- Risperon, tabl. powł., 4 mg, 20 szt., 05909990336586
- Risperon, tabl. powł., 4 mg, 60 szt., 05909990336609
- Rispolept, tabl. powł., 1 mg, 20 szt., 05909990670413
- Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml, 100 ml, 05909990423828
- Rispolept, tabl. powł., 2 mg, 20 szt., 05909990670512
- Rispolept, tabl. powł., 3 mg, 20 szt., 05909990670611
- Rispolept, tabl. powł., 4 mg, 20 szt., 05909990670710
- Ryspolit, tabl. powł., 1 mg, 20 szt., 05909990567683
- Ryspolit, tabl. powł., 2 mg, 20 szt., 05909990567737
- Ryspolit, tabl. powł., 3 mg, 20 szt., 05909990567935
- Ryspolit, tabl. powł., 4 mg, 20 szt., 05909990568031
- Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 20 szt., 05909990034932
- Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg, 50 szt., 05909990680849
- Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg, 20 szt., 05909990034994
- Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg, 50 szt., 05909990680863
- Abilify, tabl., 10 mg, 56 szt., 05038256002573
- Abilify, tabl., 15 mg, 28 szt., 05901878600888

-
- Abilify, tabl., 15 mg, 28 szt., 05903792743528
 - Abilify, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909990002306
 - Abilify, tabl., 15 mg, 56 szt., 05901878600895
 - Abilify, tabl., 15 mg, 56 szt., 05903792743535
 - Abilify, tabletki, 15 mg, 56 szt., 05909990002337
 - Abilify, tabletki, 30 mg, 56 szt., 05909990002382
 - Apiprax, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991279691
 - Apra, tabl., 10 mg, 28 szt., 05906414001068
 - Apra, tabl., 10 mg, 56 szt., 05906414001730
 - Apra, tabl., 10 mg, 84 szt., 05906414001747
 - Apra, tabl., 15 mg, 28 szt., 05906414001075
 - Apra, tabl., 15 mg, 56 szt., 05906414001754
 - Apra, tabl., 15 mg, 84 szt., 05906414001761
 - Apra, tabl., 30 mg, 28 szt., 05906414001082
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 05906414001020
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 56 szt., 05906414001648
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 84 szt., 05906414001655
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 05906414001037
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 56 szt., 05906414001662
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 84 szt., 05906414001679
 - Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 30 mg, 28 szt., 05906414001044
 - Aribit, tabl., 10 mg, 56 szt., 05907529463284
 - Aribit, tabl., 15 mg, 28 szt., 05907529463314
 - Aribit, tabl., 15 mg, 56 szt., 05907529463338
 - Aribit, tabl., 30 mg, 56 szt., 05907529463383
 - Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 05909991251475
 - Aricogan, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991265526
 - Aripilek, tabl., 10 mg, 28 szt., 05909991232733
 - Aripilek, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991232832
 - Aripilek, tabl., 15 mg, 30 szt., 05909991232849
 - Aripilek, tabl., 15 mg, 56 szt., 05909991232856
 - Aripilek, tabl., 15 mg, 60 szt., 05909991232863
 - Aripilek, tabl., 15 mg, 90 szt., 05909991232887
 - Aripilek, tabl., 30 mg, 28 szt., 05909991232931
 - Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg, 30 szt., 05901720140241
 - Aripiprazole Aurovitas, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991339951
 - Aripiprazole Aurovitas, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., (w blistrach perforowanych), 05909991270223
 - Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991263850
 - Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg, 28 szt., 05907626705690
 - Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg, 56 szt., 05907626705713
 - Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg, 28 szt., 05907626705836
 - Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg, 56 szt., 05907626705850
 - Arpixon, tabl., 10 mg, 28 szt., 05909991404659
 - Arpixon, tabl., 10 mg, 56 szt., 05909991404666
 - Arpixon, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991404673
 - Arpixon, tabl., 15 mg, 56 szt., 05909991404680
 - Arpixon, tabl., 30 mg, 28 szt., 05909991404710
 - Arpixon, tabl., 30 mg, 56 szt., 05909991404727
 - Arpixon, tabl., 5 mg, 28 szt., 05909991404635
 - Arpixon, tabl., 5 mg, 56 szt., 05909991404642
 - Aryzalera, tabl., 10 mg, 28 szt., 05909991205225
 - Aryzalera, tabl., 10 mg, 56 szt., 05909991205256
 - Aryzalera, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991205324
 - Aryzalera, tabl., 15 mg, 56 szt., 05909991205355
 - Aryzalera, tabl., 30 mg, 28 szt., 05909991205423
 - Asduter, tabletki, 10 mg, 28 szt., 05909991229696
 - Asduter, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991229733
 - Explemed, tabl., 15 mg, 28 szt., 05909991236946
 - Explemed, tabl., 15 mg, 56 szt., 05909991236953
 - Epitoram, tabl. powl., 100 mg, 28 szt., 05909990649594
 - Epitoram, tabl. powl., 200 mg, 28 szt., 05909990649617
 - Epitoram, tabl. powl., 25 mg, 28 szt., 05909990649556
 - Epitoram, tabl. powl., 50 mg, 28 szt., 05909990649570
 - Etopro, tabl. powl., 100 mg, 28 szt., 05909990061495
 - Etopro, tabl. powl., 200 mg, 28 szt., 05909990061464
 - Etopro, tabl. powl., 25 mg, 28 szt., 05909990061488
 - Etopro, tabl. powl., 50 mg, 28 szt., 05909990061471
 - Oritop, tabl. powl., 100 mg, 60 szt., 05909990715169
 - Oritop, tabl. powl., 25 mg, 60 szt., 05909990715084
 - Oritop, tabl. powl., 50 mg, 60 szt., 05909990715145
 - Topamax, tabl. powl., 100 mg, 1 but.po 28 szt., 05909990759019
 - Topamax, tabl. powl., 200 mg, 1 but.po 28 szt., 05909990759118
-

-
- Topamax, tabl. powl., 25 mg, 1 but.po 28 szt., 05909990758814
 - Topamax, tabl. powl., 50 mg, 1 but.po 28 szt., 05909990758913
 - Toramat, tabl. powl., 100 mg, 30 szt. (blister), 05909990671496
 - Toramat, tabl. powl., 200 mg, 30 szt., 05909990671502
 - Toramat, tabl. powl., 25 mg, 30 szt. (blister), 05909990671472
 - Toramat, tabl. powl., 50 mg, 30 szt., 05909990671489
 - Sulpiryd Hasco, tabl., 100 mg, 24 szt., 05909991380410
 - Sulpiryd Hasco, tabl., 200 mg, 30 szt., 05909991380465
 - Sulpiryd Hasco, tabl., 50 mg, 24 szt., 05909991380373
 - Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg, 24 szt. 05909990159314
 - Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg, 30 szt. 05909990159437
 - Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 50 mg, 24 szt. 05909990159512
 - Zypsilá, kaps. twarde, 80 mg, 56 szt., 05909990681228
-

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu): zespół Tourette'a

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem opracowania była aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa rysperydonu, arypiprazolu, topiramatu, sulpirydu, zyprazydonu na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zespół Tourette'a.

Realizacja założonego celu obejmowała: aktualizację zaleceń wytycznych praktyki klinicznej, aktualny stan finansowania, technologie alternatywne, analizę skuteczności klinicznej oraz analizę wpływu na budżet płatnika publicznego. Opracowanie stanowi aktualizację raportów: OT.4221.33.2021 oraz OT.4320.13.2018.

Problem zdrowotny, interwencja i komparatory

Zespół Tourette'a (Gilles de la Tourette'a) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Choroba może być zdiagnozowana, jeśli rozpoczęła się przed 21 r.ż. Etiologia i patogeneza choroby nie są poznane.

Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów. Większość osób z zespołem Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie stosuje się środki farmakologiczne, głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne. Żaden środek farmakologiczny nie powoduje trwałego i całkowitego wyeliminowania tików.

W warunkach polskich alternatywę dla przedmiotowych substancji czynnych stanowi brak leczenia farmakologicznego oraz interwencje behawioralne.

Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych odnaleziono jedno nowe wytyczne obejmujące arypiprazol:

- Stosowanie arypiprazolu zalecane jest w leczeniu zaburzeń tikowych, w tym zespół Tourette'a. [IB: istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny; dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji] (Wichniak 2021).

W zakresie pozostałych leków aktualne są wytyczne opisane w poprzednich raportach:

- Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [siła rekomendacji]: rysperydon [silna], arypiprazol [średnia], zyprazydon [średnia], sulpiryd [średnia]. Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol (Janik 2018).
- Leki przeciwpsychotyczne (w tym oceniane w niniejszym opracowaniu: rysperydon, arypiprazol i zyprazydon oraz topiramát) mogą być stosowane w leczeniu tików u osób z Zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi [siła rekomendacji: słaba] (AAN 2019).

W powyższych wytycznych nie odniesiono się do możliwości farmakoterapii z zastosowaniem sulpirydu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie poprzednich opracowań: wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych literatury wskazują, że rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon mogą mieć zastosowanie w leczeniu zespołu Tourette'a (OT.4221.33.2021 oraz OT.4320.13.2018):

- Leczenie tików wymaga zindywidualizowanego leczenia wraz z edukacją pacjenta i rodziny, oceną kliniczną i omówieniem opcji leczenia, takich jak terapie behawioralne oraz leki i profile ich skutków ubocznych (Mittal 2020).
- Brakuje danych klinicznych porównujących skuteczność przedmiotowych leków między sobą.

- Najczęściej badanymi lekami przeciwpsychotycznymi były aripiprazol i rysperydon (Iasevoli 2020, Yang 2016). Aripiprazol i rysperydon wykazują skuteczność w leczeniu pacjentów z zespołem Tourette'a (Coustals 2021, Yang 2016).
- Pozostałe interwencje (topiramát, sulpiryd, zyprazydon) również wykazały pewną skuteczność w łagodzeniu tików, jednakże jakość dowodów skuteczności dla tych leków była niska (OT.4221.33.2021).
- Leki przeciwpsychotyczne powodują liczne zdarzenia niepożądane, m.in. zaburzenia metaboliczne, senność, wzrost prolaktyny i dysfunkcje seksualne, zaburzenia neurologiczne i behawioralne, kardiologiczne i hematologiczne skutki uboczne. Ich stosowanie powinno być ściśle monitorowane (Iasevoli 2020, Coustals 2021, Yang 2016).

Aktualizacja: w ramach aktualizacji dowodów skuteczności odnaleziono jeden nowo opublikowany przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność aripiprazolu, rysperydonu, zyprazydonu i topiramátu w porównaniu z placebo w leczeniu zespołu Tourette'a (Farhat 2022). Aktywne leczenie wykazało istotnie statystycznie wyższą skuteczność nad placebo w zakresie zmiany nasilenia objawów tików. W badaniach pierwotnych włączonych do metaanalizy stosowano różne skale pomiarowe, w związku z tym do oceny skuteczności zastosowano standaryzowaną różnicę średnich (SMD, wartość poniżej zera faworyzuje leczenie): aripiprazol (SMD $-0,60$ [$-0,83$ do $-0,38$]; umiarkowana pewność dowodów); rysperydon (SMD $-0,66$ [$-0,98$ do $-0,34$]; umiarkowana pewność dowodów); zyprazydon (SMD $-1,10$ [$-1,93$ do $-0,27$]; niska pewność dowodów); topiramát (SMD $-0,88$ [$-1,68$ do $-0,09$]; niska pewność dowodów). Nie odnaleziono jakichkolwiek nowo opublikowanych badań oceniających skuteczność sulpirydu w leczeniu zespołu Tourette'a.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki przeglądu systematycznego Feng 2024 obejmującego ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków antypsychotycznych drugiej generacji (SGAs) w leczeniu zaburzeń psychicznych (ogółem, poza schizofrenią). Największe ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych wykazywał zyprazydon. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały lęk i sedację dla zyprazydonu, akatyzię i apatię dla aripiprazolu, brak miesiączki i hiperkinezyje dla rysperydonu.

Nie odnaleziono jakichkolwiek nowo opublikowanych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania sulpirydu i topiramátu w zespole Tourette'a.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki na refundację produktów leczniczych zawierających rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon stosowanych w rozpoznaniu: zespół Tourette'a w latach 2021-2023 wyniosły od 500 tys. zł do 700 tys. zł rocznie. Około 80% stanowił koszt refundacji aripiprazolu. Łączny koszt refundacji pozostałych leków nie przekroczył 100 tys. zł.

Wśród ocenianych substancji czynnych najczęściej przepisywane były aripiprazol oraz rysperydon; sporadycznie: topiramát, sulpiryd i zyprazydon dla około 950-1100 pacjentów rocznie z rozpoznaniem: zespół Tourette'a (rozpoznanie główne i współistniejące). Oszacowanie liczebności populacji jest niepewne ze względu na niską jakość danych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 ze zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację do opracowania nr OT.4221.33.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 78/2021 w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne **rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zespół Tourette'a. Raport ten był aktualizacją do opracowania nr OT.4320.13.2018 obejmującego szerszy zakres substancji czynnych, na podstawie, którego wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 210/2018 w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne **rysperydon, arypiprazol**, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, **topiramát (opinia pozytywna)**, oraz **sulpiryd, zyprazydon**, klonazepam (**opinia negatywna**) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zespół Tourette'a.

Szczegółowy wykaz produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 9.1 do niniejszej aktualizacji.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej,
- wpływu na budżet płatnika publicznego.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zespół Tourette'a (Gilles de la Tourette'a) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż jeden rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Choroba może być zdiagnozowana, jeśli rozpoczęła się przed 21 r.ż. (OT.4320.13.2018).

Epidemiologia

Zespół Tourette'a występuje bardzo rzadko i stanowi najczęstszą przyczynę tików. Częstość występowania zespołu Tourette'a w populacji w wieku dojrzewania wynosi: dla chłopców 5 na 10 000 osób, natomiast w populacji dziewcząt 3 na 10 000 osób. w populacji ogólnej tiki występują z częstością 1 – 2%. Zespół Tourette'a występuje we wszystkich kulturach oraz grupach etnicznych (3-4 razy częściej wśród mężczyzn niż kobiet) (OT.4320.13.2018).

Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza choroby nie są poznane. Istnieją przypuszczenia dotyczące zwiększonego gromadzenia dopaminy i jej uwalniania w prądkowiu oraz hipoteza autoimmunologiczna, w której jako przyczynę choroby upatruje się zakażenie paciorkowcem. Istnieje również prawdopodobieństwo, iż choroba ma podłoże genetyczne (OT.4320.13.2018).

Obraz kliniczny

Syndrom Tourette'a pojawia się nagle między 2. a 15. rokiem życia, najczęściej w wieku 7 lat. Pierwszymi objawami są zazwyczaj tiki motoryczne twarzy: mruganie oczami lub wykrzywanie ust. z biegiem czasu pojawiają się tiki bardziej złożone, takie jak: oblizywanie się, pociąganie nosem, plucie, uderzanie, podskakiwanie, itp. Tiki wokalne zazwyczaj pojawiają się nieco później, przeciętnie w wieku 11 lat.

Zmienność objawów następuje wraz z upływem czasu, dotyczy lokalizacji anatomicznej, liczby, częstotliwości, złożoności oraz nasilenia tików. Tiki mogą się nasilać lub zmniejszać, mogą następować także okresy remisji. Na nasilenie tików może mieć różne czynniki, m.in. stres, uczucie niepokoju, znużenie, zmęczenie, rozdrażnienie, podekscytowanie, a także stosowanie niektórych substancji chemicznych, takich jak: alkohol, kofeina czy amfetamina. Tiki można podzielić na proste (krótkotrwałe skurcz) i złożone (nagłe, skoordynowane, mimowolne ruchy, często poprzedzone nieprzyjemnym odczuciem, które zmniejsza się po wykonaniu czynności). Istnieje możliwość krótkotrwałego powstrzymania tików, co wiąże się z odczuwaniem zwiększonego napięcia, a następnie zwiększeniem objawów.

Najczęściej tiki osiągają swoją maksymalną intensywność w wieku ok. 10 lat, po tym okresie mogą zacząć się zmniejszać. U wielu chorych mogą również występować zaburzenia uwagi i koncentracji (OT.4320.13.2018).

Rokowanie

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem przewlekłym. Tiki mogą różnić się u poszczególnych osób stopniem intensywności – objawy choroby mogą być łagodne i pozwalają na prowadzenie normalnego stylu życia. Część pacjentów może nie być świadoma swojej choroby. Tiki mijają u połowy pacjentów do 18 r.ż. w ciężkich przypadkach choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole, w pracy, a także w innych ważnych sferach życia i trwa do końca życia. Najczęściej jednak zaburzenie to przybiera umiarkowaną postać (OT.4320.13.2018).

Leczenie i cele leczenia

Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów. Większość osób z rozpoznaniem zespołu Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie stosuje się środki farmakologiczne.

W leczeniu farmakologicznym stosuje się głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne. Stosowane są: haloperydol, sulpiryd, tiapryd, klozapina, topiramát. Ważne jest, aby leczenie było zindywidualizowane, leczenie ma charakter objawowy i niesie wysokie ryzyko wystąpienia objawów ubocznych (sztywność i drżenia mięśni, kłopoty z koncentracją uwagi, osłabienie funkcji poznawczych, bezsenność, niepokój nocny, suchość w ustach, bóle i zawroty głowy, nudności, utrata apetytu, zmęczenie, kłopoty ze snem).

Technologie alternatywne

W warunkach polskich alternatywą dla przedmiotowych substancji czynnych stanowi brak leczenia farmakologicznego oraz interwencje behawioralne, obejmujące m.in. EEG-Biofeedback, który jest metodą terapii opartej na technice komputerowej, umożliwiającej trening mózgu w celu poprawienia jego efektywności i uzyskania kontroli nad procesami fizjologicznymi zachodzącymi w naszym organizmie, zwykle niedostępnymi dla naszej świadomości. Terapia nie jest finansowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

4.2. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanych technologii (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.)

Substancja czynna	Kod ATC	Zakres wskazań refundowanych	Zakres refundowanych wskazań pozarejestacyjnych	Poziom odpłatności
Rysperydon	N05AX08 inne leki przeciwpsychotyczne	Schizofrenia	Zespół Tourette'a	Ryczałt
		Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	-	Ryczałt
Arypiprazol	N05AX12 inne leki przeciwpsychotyczne	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	Zespół Tourette'a	Ryczałt
		Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypirazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	-	Bezpłatny do limitu
Topiramát	N03AX inne leki przeciwpadaczkowe	Padaczka oporna na leczenie	Zespół Tourette'a	Ryczałt
Sulpiryd	N05AL01 leki przeciwpsychotyczne, benzamidy	Choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe	Zespół Tourette'a	Bezpłatny do limitu
Zyprazydon	N05AE04 leki przeciwpsychotyczne pochodne indolu	Schizofrenia	Zespół Tourette'a	Ryczałt

Szczegółowy wykaz cen urzędowych produktów leczniczych zawierających rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon dostępnych w ramach refundacji aptecznej przedstawiono w tabeli 6 (patrz rozdział 9.1).

4.3. Poprzednie Oceny Agencji

Produkty lecznicze zawierające rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd i zyprazydon były oceniane przez Rady Przejrzystości w 2018 i 2021 roku we wskazaniu: zespół Tourette'a (patrz Tabela 2).

W 2018 roku Rada Przejrzystości uznała **za zasadną** refundację rysperydonu, arypirazolu oraz topiramatu, natomiast refundację sulpirydu i zyprazydonu **uznano za niezasadną** (zyprazydon nie wykazał wyższości nad placebo, a dla supilirydu nie odnaleziono wystarczających dowodów na poparcie stosowania z powodu małych liczebności prób w badaniach dotyczących tej substancji).

W 2021 roku podczas ponownej oceny uznano **za zasadne** refundację rysperydonu, arypirazolu, topiramatu, sulpirydu oraz zyprazydonu.

Tabela 2. Opinie Rady Przejrzystości dotyczące ocenianych leków

Rok	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Opinia
2021	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 78/2021 z 21 czerwca 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną refundację leków zawierających substancje czynne: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniach pozarejestacyjnych: zespół Tourette'a.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W uzupełnieniu do opinii Rady nr 210/2018 odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w zespole Tourette'a: polskiej grupy ekspertów (Janik 2018) oraz wytyczne amerykańskie (AAN 2019).</p> <p>Na podstawie wytycznych przedstawionych w pracy Janik 2018 można wskazać, że neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. In. pracy wymieniono m.in. oceniane neuroleptyki [poziom rekomendacji]: rysperydon [A], arypiprazol [B], zyprazydon [B], sulpiryd [B]). Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol.</p> <p>Ponadto wskazano, iż w sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę. Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát [poziom rekomendacji: B] są lekami trzeciego wyboru.</p> <p>W wytycznych praktyki klinicznej AAN 2019 wskazano na możliwość stosowania w leczeniu tików ' osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi m.in.: leki przeciwpsychotyczne (w tym oceniane: rysperydon, arypiprazol i zyprazydon) oraz topiramát. w pracy nie wskazano preferowanych leków stosowanych w ramach poszczególnych rzutów leczenia. w rekomendacji nie odniesiono się do możliwości terapii z zastosowaniem sulpirydu.</p> <p>Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. w poprzednim opracowaniu Agencji określono, że: „Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w leczeniu tików stosuje się leki: rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (AACAP 2013) oraz europejskich (ESSTS 2011), topiramát w 1 wytycznych kanadyjskich (Pringsheim 2012), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (AACAP 2013).”</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno nowe badanie RCT (Tao 2019) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu względem walproinianu sodu w analizowanym wskazaniu. Wynik dla TTS (Total Tic Score) w skali YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) zmniejszył się z czasem w obu grupach, podczas gdy wynik dla grupy arypiprazolu był istotnie wyższy w 5. dniu ($p < 0,05$) i 10. Dniu ($p < 0,05$) niż w grupie walproinianu sodu. Nie było istotnej różnicy w punktacji TESS (Treatment Emergent Symptom Scale) między obydwoma grupami.</p> <p>W odnalezionych przeglądach systematycznych odniesiono się głównie do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania arypiprazolu w omawianym wskazaniu (Coustals 2021, Conte 2020, Iasevoli 2020, Mittal 2019, Pringsheim 2019 i Lee 2018). Dane na temat rysperydonu i zyprazydonu przedstawiono w przeglądach Iasevoli 2020 oraz Pringsheim 2019. Skuteczność i bezpieczeństwo topiramatu została omówiona w przeglądzie Yu 2020, Mittal 2019 i Pringsheim 2019.</p> <p>W przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności sulpirydu w leczeniu zespołu Tourette'a. w pracy Iasevoli 2020 przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa terapii za pomocą sulpirydu oparte na danych z jednego badania retrospektywnego i jednego opisu przypadku.</p> <p>Podsumowując wyniki przeglądu Lee 2018 – coraz więcej dowodów wskazuje na skuteczność i tolerancję leków przeciwpsychotycznych stosowanych w zaburzeniach zdrowia psychicznego u dzieci i młodzieży, jednak potrzebne są dalsze badania, aby można było przeprowadzić oparte na dowodach porównania między lekami u pacjentów w różnych stanach rozwojowych, współistniejących chorobach psychicznych i u wszystkich grup społeczno ekonomicznych. Atypowe leki przeciwpsychotyczne wykazały ogromny potencjał w leczeniu niezliczonych chorób psychicznych u młodszych pacjentów, a wiedza funkcjonalna dotycząca tej różnicowanej klasy leków będzie rosła dopiero w nadchodzących latach.</p> <p>Należy mieć nadzieję, że przyszłe badania umożliwią lepsze dokonywanie świadomych wyborów terapeutycznych, które uwzględnią indywidualne cechy pacjenta przy wyborze środków psychofarmakologicznych, oraz że dane te będą mogły zostać włączone do praktyk opartych na dowodach w warunkach klinicznych</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego Pringsheim 2019, który posłużył jako podstawa do opracowania wytycznych praktyki American Academy of Neurology (AAN) dotyczących leczenia tików u osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi stwierdzono, że chociaż istnieją dowody potwierdzające skuteczność kilku metod leczenia, nadal istnieją luki w wiedzy. Wiele interwencji zostało przebadanych tylko w jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu o krótkim czasie trwania, przy niewielkich liczebnościach próby. Nieodłączne cechy zaburzeń tikowych, z pojawianiem się i zanikaniem objawów w czasie, efektem placebo, jak również tłumieniem tików podczas wizyt klinicznych, mogą zakłócać ocenę objawów w badaniach klinicznych. Nadal istnieje potrzeba randomizowanych, kontrolowanych badań nad interwencjami w przypadku tików w celu dalszej oceny zarówno długoterminowej skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Przy formułowaniu zaleceń dotyczących leczenia należy wziąć pod uwagę zarówno skuteczność, jak i niepożądane efekty związane z interwencjami.</p>	<p>Pozytywna</p>
2018	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2018 z 13 sierpnia 2018 roku w sprawie substancji czynnych: rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam, we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Tourette'a</p>	<p>Częściowo pozytywna</p>

Rok	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Opinia
	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: rysperydon, arypiprazol, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Tourette'a.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: sulpiryd, zyprazydon, klonazepam we wskazaniu pozarejestacyjnym: Zespół Tourette'a</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zespół Gillesa de la Tourette'a (dalej: zespół Tourette'a) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym o nieznaną etiologię i patogenezę, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. w ciężkich przypadkach choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania społecznego w ważnych sferach życia. Większość osób z zespołem Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego, a u około połowy objawy mijają samoczynnie zanim osiągną wiek pełnoletni. Farmakoterapia jest jednak stosowana w przypadku znacznego nasilenia objawów chorobowych poważnie obniżających jakość życia albo gdy leki działają zarówno na tiki, jak i psychiatryczne schorzenia współistniejące.</p> <p>Dostępne dowody naukowe (Yang 2016, Mukaddes 2013) wskazują, że w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz placebo, atypowe leki przeciwpsychotyczne znacząco łagodzą objawy tików oraz powodują mniejszą ilość zdarzeń niepożądanych, ale ich skuteczność jest zróżnicowana. Skuteczność rysperydonu jest poparta najsilniejszymi dowodami, a arypiprazol wydaje się obiecujący, choć wymaga więcej badań, aby w pełni ocenić skuteczność tego leku. w odniesieniu do substancji należących do grupy agonistów α_2 (m. in. klonidyna) stwierdzono, że znacznie łagodzą objawy u pacjentów ze współistniejącym zespołem ADHD, zaburzeniami pierwszej fazy snu oraz uczuciem niepokoju. Istnieją również wyniki badań wskazujące na skuteczność topiramatu i kwetiapiny w zmniejszaniu tików u dzieci i młodzieży.</p> <p>Powyższe leki w leczeniu tików i zespołu Tourette'a zalecają również odnalezione rekomendacje kliniczne (AACAP 2013, Pringsheim 2012, ESSTS 2011).</p> <p>Natomiast zyprazydon w badaniu RCT (ang. Randomized Controlled Trial, randomizowane badanie kliniczne) nie wykazał wyższości nad placebo. Nie ma również wystarczających dowodów na poparcie stosowania sulpirydu z powodu małych liczebności prób w badaniach dotyczących tej substancji oraz nie odnaleziono badań pierwotnych, ani wtórnych dla klonazepamu w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Należy pamiętać, że działanie wnioskowanych leków niesie za sobą wysokie ryzyko wystąpienia różnych działań niepożądanych, zwłaszcza u dzieci. Każdy z omawianych leków ma nieco odmienny profil bezpieczeństwa, dlatego ważne jest, aby leczenie było zindywidualizowane.</p> <p>Ze względu na brak dostatecznej liczby danych nie można było oszacować wpływu refundacji dla analizowanych substancji we wskazaniu zespół Tourette'a na wydatki płatnika publicznego i świadczeniobiorców.</p>	

5. Rekomendacje kliniczne

Aktualizację wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku przeprowadzono 09.04.2024 r. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN); <https://ptneuro.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND); <https://ptnd.pl/>;
- inne:
 - European Society for the Study of Tourette syndrome (ESSTS); <https://www.essts.org/>;
 - American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP); <https://www.aacap.org/>;
- bazy danych:
 - PubMed z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących jednostki chorobowej;
 - Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Stosowano słowa kluczowe: „guideline”, „international”, „european”, „Tourette syndrom” oraz „wytyczne/rekomendacje/zalecenia/postępowanie” i „zespół Tourette'a”.

W wyniku wyszukiwania **odnaleziono jedno nowe wytyczne kliniczne dla arypiprazolu** (Wichniak 2021), **nie odnaleziono** nowo opublikowanych wytycznych klinicznych dotyczących stosowania pozostałych leków (rysperydon, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w leczeniu Zespołu Tourette'a). Podsumowanie wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 3) uwzględniając nowo opublikowane wytyczne dla arypiprazolu (Wichniak 2021) oraz najważniejsze z wcześniej opublikowanych wytycznych dla pozostałych leków (Janik 2018 i AAN 2019, opisane w opracowaniu Agencji OT 4221 33 2021).

1. Stosowanie arypiprazolu zalecane jest w leczeniu zaburzeń tikowych, w tym zespół Gillesa de la Tourette'a. [klasa zaleceń i – istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny; poziom wiarygodności danych B - dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji] (Wichniak 2021),
2. Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (Janik 2018 - w pracy wymieniono m.in. oceniane w niniejszym opracowaniu neuroleptyki [poziom rekomendacji]: rysperydon [A], arypiprazol [B], zyprazydon [B], sulpiryd [B]). Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol. Poziom A jest najsilniejszym poziomem rekomendacji i jest oznaczony czasownikiem „musi”. Rekomendacje te są rzadkie, ponieważ opierają się na dużym zaufaniu do dowodów i wymagają zarówno dużych korzyści, jak i niskiego ryzyka. Poziom B odpowiada czasownikowi „powinien”. Takie rekomendacje są zwykle bardziej powszechne, ponieważ wymagania są mniej rygorystyczne, ale nadal opierają się na dowodach i profilu korzyści do ryzyka. Poziom C odpowiada czasownikowi „może”. Rekomendacje te reprezentują najniższy dopuszczalny poziom zaleceń uznawany za przydatny w zakresie praktyki klinicznej i uwzględnia najwyższy stopień różnicowania praktyki.
3. Leki przeciwpsychotyczne (w tym ocenianych w niniejszym opracowaniu: rysperydon, arypiprazol i zyprazydon oraz topiramát) mogą być stosowane w leczeniu tików u osób z zespołem Tourette'a i przewoeknymi zaburzeniami tikowymi - AAN 2019). W opracowaniu nie wskazano preferowanych leków stosowanych w ramach poszczególnych rzutów leczenia. Nie odniesiono się do możliwości terapii z zastosowaniem sulpirydu.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych			
Wichniak 2021 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	<u>Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych</u> Stosowanie leków przeciwpsychotycznych z grupy częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych:			
	Wskazanie	Organizacje zalecające	Klasa zaleceń i poziom Wiarygodności danych EBM	Dawka początkowa; Zalecane dawkowanie [mg/d]
	Zaburzenia tikowe, w tym zespół Gillesa de la Tourette'a	FDA	I, B	2; 5–20
<i>Klasa zaleceń i poziom wiarygodności:</i>				

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>I – istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny,</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p>
<p>Janik 2018 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: nie przedstawiono</p> <p>Źródło finansowania: Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.</p>	<p><u>Rekomendacje polskiej grupy ekspertów dotyczące postępowania w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a.</u></p> <p>Leczenie tików. Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie tików — zarówno behawioralne, jak i farmakologiczne — należy podejmować wtedy, gdy ich nasilenie zaburza codzienne funkcjonowanie, co oznacza negatywny wpływ na naukę (u dzieci), pracę zawodową (u dorosłych), relacje z rówieśnikami oraz gdy tiki powodują obrażenia ciała i ból lub pacjent sam prosi o zastosowanie leczenia; • Psychoedukacja jest pierwszym i obowiązkowym elementem postępowania terapeutycznego; • Interwencje behawioralne oparte na technice odwracania nawyku (HR) lub terapii ekspozycyjnej z powstrzymaniem reakcji (ERP) stanowią postępowanie z wyboru; • Jeśli terapia behawioralna jest niemożliwa do przeprowadzenia lub okazała się nieskuteczna, to należy podjąć leczenie farmakologiczne; • Leczenie farmakologiczne przynosi szybszą poprawę kliniczną niż terapia behawioralna, dlatego, jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej poprawy, to należy zastosować neuroleptyk przed terapią behawioralną; • Neuroleptyki (w tekście pracy wymieniono: pimozyd, haloperidol, rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, sulpiryd, tiapryd i metoklopramid. Ze wskazaniem, że w praktyce klinicznej metoklopramid nie jest stosowany) są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych; • Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol; • W sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji16eficyt (ADHD, ang. attention deficit/hyperactivity disorder) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę; • W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji jednego neuroleptyku należy podjąć terapię innym lekiem z tej grupy; • Jeśli występują nasilone działania niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków neuroleptycznych, to należy rozważyć zastosowanie klonidyny jako leku drugiego wyboru; • Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát są lekami trzeciego wyboru; • Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików; • Zastosowanie tetrabenazyny i zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS) można rozważyć w sytuacji nieskuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia. <p>Poziom rekomendacji: według AAN</p>
<p>AAN 2019 American Academy of Neurology (USA)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p>Źródło finansowania: Wytyczne zostały opracowane przy wsparciu finansowym AAN</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczą leczenia tików u osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi.</u></p> <p><u>Agoniści receptorów alfa* w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni informować osoby cierpiące na tiki ze współistniejącym ADHD, że stosowanie agonistów receptorów α2 adrenergicznych może przynieść korzyść w odniesieniu do obu wskazań (siła zalecenia B); • Lekarze powinni przypisywać leki z grupy agonistów receptorów α2 adrenergicznych w leczeniu tików, jeżeli korzyść z ich stosowania przewyższa ryzyko (siła zalecenia B); • Lekarze muszą informować pacjentów o częstych efektach ubocznych stosowania leków z grupy agonistów receptorów α2 adrenergicznych, włączając w to sedację (siła zalecenia A); • Lekarze muszą monitorować tętno i ciśnienie krwi u pacjentów z tikami leczonych lekami z grupy agonistów receptorów α2 adrenergicznych (siła zalecenia A); • Lekarze przypisujący guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu muszą monitorować odcinek QTc u pacjentów z historią zaburzeń kardiologicznych w wywiadzie, u pacjentów stosujących inne leki wydłużające odcinek QT oraz u pacjentów, u których w rodzinie występował zespół wydłużonego odcinka QT (siła zalecenia A); • Lekarze kończący leczenie lekami z grupy agonistów receptorów α2 adrenergicznych muszą stopniowo zmniejszać ich dawki w celu uniknięcia wystąpienia nadciśnienia z odbicia (siła zalecenia A). <p><u>Leki przeciwpsychotyczne** w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą przepisać leki przeciwpsychotyczne w leczeniu tików, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (siła zalecenia C); • Lekarze muszą informować pacjentów o względnej skłonności leków przeciwpsychotycznych do wywoływania pozapiramidowych, hormonalnych i metabolicznych działań niepożądanych, aby umożliwić podejmowanie decyzji, który lek przeciwpsychotyczny powinien zostać przepisany (siła zalecenia A); • Lekarze przepisujący leki przeciwpsychotyczne w leczeniu tików muszą przepisywać najniższą skuteczną dawkę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (siła zalecenia A); • Lekarze przepisujący leki przeciwpsychotyczne w leczeniu tików powinni monitorować zaburzenia ruchowe wywołane przez leki oraz metaboliczne i hormonalne działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych, stosujących protokoły monitorowania oparte na dowodach (siła zalecenia B); • Lekarze przepisujący leki przeciwpsychotyczne w leczeniu tików muszą wykonać EKG i zmierzyć odstęp QTc przed i po rozpoczęciu leczenia pimozydem lub zyprazydonem lub w przypadku jednoczesnego

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>stosowania leków przeciwpysychotycznych z innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT (siła zalecenia A);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Próbuując odstawić leki przeciwpysychotyczne w leczeniu tików, lekarze powinni stopniowo zmniejszać przyjmowane dawki leków przez kilka tygodni lub miesięcy, aby uniknąć dyskinez odstawieniowych (siła zalecenia B). <p><u>Iniekcje toksyny botulinowej w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarz może zlecić iniekcje toksyny botulinowej w leczeniu zlokalizowanych i uciążliwych prostych tików ruchowych u młodzieży w wieku dojrzewania i dorosłych, jeżeli korzyści takiej terapii przeważają nad ryzykiem (siła zalecenia C); • Lekarz może zlecić iniekcje toksyny botulinowej w leczeniu agresywnych lub powodujących ciężką niesprawność tików głosowych u starszej młodzieży w wieku dojrzewania i dorosłych, jeżeli korzyści takiej terapii przeważają nad ryzykiem (siła zalecenia C); • Lekarz musi poinformować pacjenta z tikami, że iniekcje toksyny botulinowej mogą spowodować przemijające działania niepożądane w postaci osłabienia mięśni i ściszenia głosu (siła zalecenia A). <p><u>Topiramát w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni przepisywać topiramát w leczeniu tików, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (siła zalecenia B); • Lekarze muszą informować pacjentów o częstych działaniach niepożądanych topiramatu, w tym o problemach poznawczych i językowych, senności, utracie wagi i zwiększonym ryzyku wystąpienia kamicy nerkowej (siła zalecenia A); <p>Poziomy rekomendacji:</p> <p><i>Przy opracowywaniu wytycznych stosowano zmodyfikowaną skalę GRADE. Gdy istnieją wystarczające dowody na poparcie wniosku o zastosowaniu interwencji (tj. stosunek korzyści do ryzyka sprzyja interwencji), panel ekspertów przypisuje jedno z trzech oznaczeń rekomendacji: A, B lub C. Każdemu oznaczeniu odpowiada czasownik pomocniczy, który określa poziom siły zalecenia.</i></p> <p><i>A-najsilniejszy poziom rekomendacji, oznaczony przez użycie czasownika pomocniczego „musi”. Zalecenia te opierają się na dużym zaufaniu do dowodów i wymagają zarówno dużej korzyści, jak i niskiego ryzyka;</i></p> <p><i>B-odpowiada czasownikowi pomocniczemu „powinno”. Takie zalecenia opierają się na mniej rygorystycznych wymaganiach, ale nadal opierają się na dowodach i relacji korzyści do ryzyka.</i></p> <p><i>C-najniższy poziom zaleceń, odpowiada czasownikowi pomocniczemu „może”, którą AAN uważa za przydatną (ang. usefúl) w praktyce klinicznej i który mieści w sobie najwyższy stopień zmienności (ang. practice variation).</i></p> <p><i>Wytyczne AAN 2019 uzyskały aprobatę Child Neurology Society i European Academy of Neurology we wrześniu 2018 roku.</i></p> <p><i>* w tekście wytycznych wymieniono: guanfacynę oraz klonidynę.</i></p> <p><i>** w tekście wytycznych wymieniono: haloperidol, rysperydon, arypiprazol, tiapryd, pimozyd, zyprazydon i metoklopramid.</i></p>

Skróty: DBS, zabieg głębokiej stymulacji mózgu; ERP, terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji; HR, technika odwracania nawyku

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w leczeniu Zespołu Tourette'a. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.04.2024 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.05.2021 r., tj. do aktualizacji włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.33.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci z zespołem Tourette'a, dopuszczano także publikacje obejmujące szerszą populację, tj. z zaburzeniami tikowymi;

Interwencja: aripiprazol, rysperydon, sulpiryd, topiramát, zyprazydon;

Komparator: dowolny;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji w analizowanej populacji pacjentów;

Typ badań: przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; RCT (w przypadku braku ich włączenia do przeglądów systematycznych);

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.2 do niniejszego opracowania.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową porównujący skuteczność, tolerancję i akceptowalność rysperydonu, aripiprazolu, topiramatu oraz zyprazydonu z placebo i innymi lekami w leczeniu Zespołu Tourette'a (Farhat 2022). Informacje w zakresie bezpieczeństwa uzupełniono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Feng 2024.

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badania wtórne – przeglądy systematyczne

Farhat 2022

Cel: Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej było porównanie skuteczności, tolerancji i akceptowalności interwencji farmakologicznych w zespole Tourette'a (neuroleptyki pierwszej i drugiej generacji oraz agoniści α -2).

Metodyka: Przeszukano bazy Cochrane, Embase, PsycINFO, PubMed, Web of Science, WHO International Clinical Trials Registry Platform i ClinicalTrials.gov pod kątem opublikowanych i nieopublikowanych badań od początku powstania baz do 19 listopada 2021 r. Kryteria włączenia:

- populacja: dzieci i młodzież (w wieku ≥ 4 lat i ≤ 18 lat) oraz dorośli (> 18 lat), u których zdiagnozowano zespół Tourette'a;
- interwencja: dowolnego leku podawanego w monoterapii przez co najmniej jeden tydzień;
- komparator: inny lek lub placebo;
- punkt końcowy (pierwszorzędowy): zmiana nasilenia objawów tików (skuteczność);
- punkt końcowy (drugorzędowy): przypadki przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (tolerancja) i z dowolnego powodu (akceptowalność);
- rodzaj badań: badania randomizowane, kontrolne z podwójnym zaślepieniem

Kryteria wykluczenia: wykluczono badania, w których rekrutowano wyłącznie uczestników zewspółistniejącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi lub zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym.

Dane podsumowujące zostały wyodrębnione i połączone za pomocą metaanalizy sieciowej z losowymi efektami, w celu obliczenia standaryzowanej różnicy średnich dla skuteczności i ilorazów szans dla tolerancji i akceptowalności, z 95% CI. Do oceny pewności dowodów wykorzystano ramy Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA). Analiza ITT.

Do przeglądu włączono 39 badań randomizowanych, z których tylko 12 badań dotyczy ocenianych w niniejszym raporcie substancji: cztery badania - arypiprazolu (Yoo 2013, 31-10-272, 31-10-273, Sallee 2017) pięć badań - rysperydonu (Dion 2002, Scahill 2003, Bruggerman 2001, Gilbert 2004, Li 2010–Gaffney 2002) jedno badanie - zyprazydonu (Sallee 2000) oraz jedno badanie - topiramatu (Jankovic 2010). Przegląd nie zawierał badań dotyczących sulpirydu. Siedem ww. badań zostało opisanych w raporcie Agencji z 2021 (OT.4221.33.2021) (Sallee 2000, Dion 2002, Yoo 2013, Sallee 2017, Bruggerman 2001, Gilbert 2004, Gaffney 2002).

W tabeli poniżej znajduje się skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Tabela 4. Skrócony opis badań włączonych do przeglądu Farhat 2022

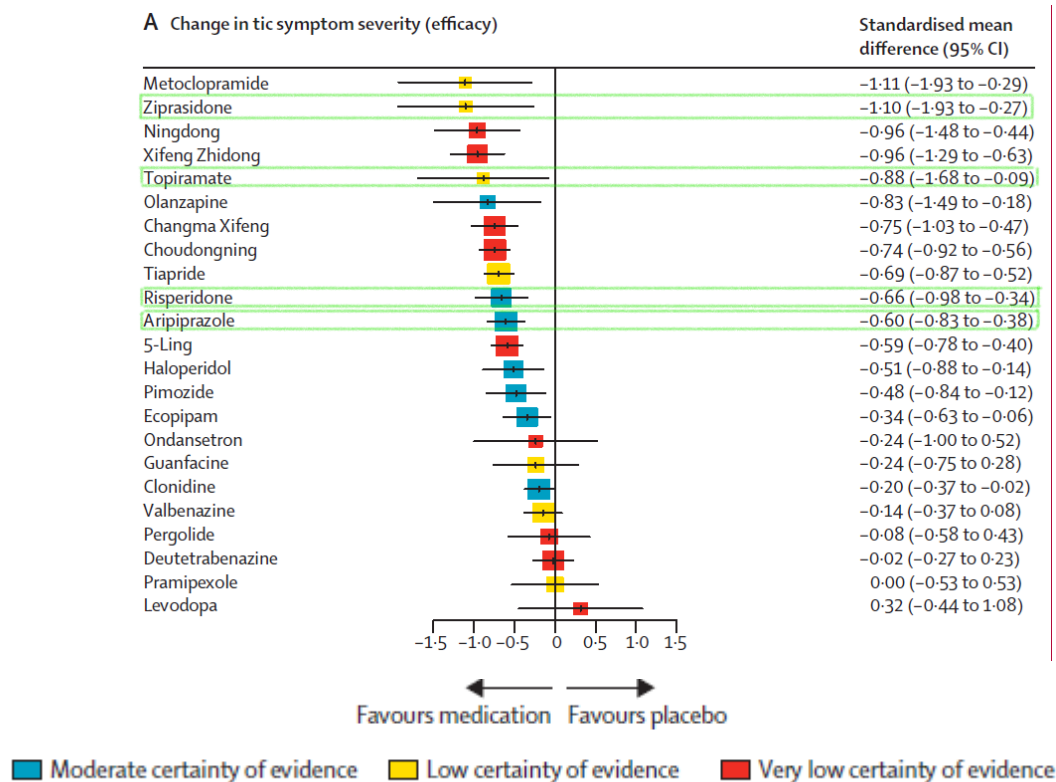
Badanie	Średni wiek pacjentów	Liczba pacjentów	Kraj	Substancja czynna	Dawka [średnio]	Czas trwania leczenia (tygodnie)
Sallee 2000*	11,5	28	USA	zyprazydon	5-40 [28,2] mg na dobę	8
Dion 2002*	14–65	48	Kanada	rysperydon	0,25-6 [2,5] mg na dobę	8
Scahill 2003	19,8	34	USA	rysperydon	0,5-4 [2,5] mg na dobę	8
Yoo 2013*	10,95	61	Korea Południowa	arypiprazol	2-20 [11] mg na dobę	10
31-10-272 (NCT01418339)	11,9	135	wiele krajów	arypiprazol	52,5–110 [75,3] mg na tydzień	8
31-10-273 (NCT01418352)	11,9	83	wiele krajów	arypiprazol	52,5/77,5/110 mg na tydzień	8
Sallee 2017*	11,5	133	wiele krajów	arypiprazol	5,1/10,20 mg na dobę	8
Bruggerman 2001*	10–65	50	wiele krajów	pimozyd	1-6 [2,9] mg na dobę	12
				rysperydon	0,5-6 [3,8] mg na dobę	
Gilbert 2004*	11	19	USA	pimozyd	1-4 [2,4] mg na dobę	4
				rysperydon	1-4 [2,5] mg na dobę	
Li 2010	8,54	60	Chiny	haloperidol	2-12 mg na dobę	4
				rysperydon	0,5-2 mg na dobę	
Gaffney 2002*	11,4	21	USA	rysperydon	0,03-0,06 mg/kg na dobę	8
				klonidyna	2,5-5 µg/kg dziennie [0,18 mg/d]	
Jankovic 2010	16,5	29	USA	topiramát	50-200 [118] mg na dobę	10

* badania opisane w raporcie z 2021 roku

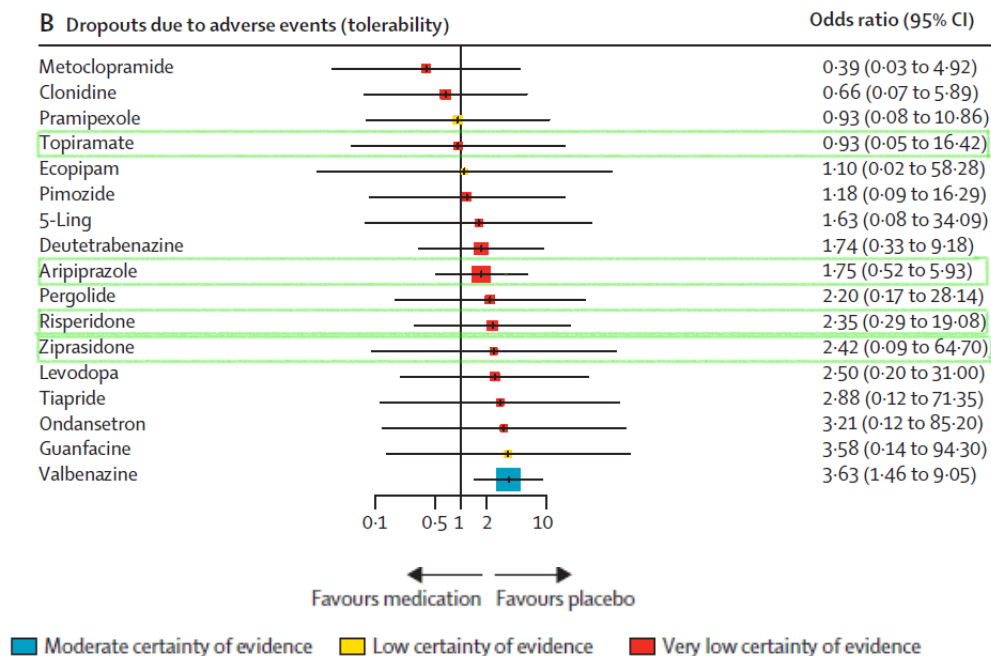
Wyniki: w badaniach pierwotnych włączonych do metaanalizy stosowano różne skale pomiarowe, w związku z tym do oceny skuteczności zastosowano parametr SMD. SMD poniżej zera faworyzuje leczenie. Interwencje farmakologiczne były skuteczniejsze w zakresie zmiany nasilenia tików niż placebo: arypiprazol (SMD –0,60 [–0,83 do –0,38]; umiarkowana pewność dowodów); rysperydon (SMD –0,66 [–0,98 do –0,34]; umiarkowana pewność dowodów); zyprazydon (SMD –1,10 [–1,93 do –0,27]; niska pewność dowodów); topiramát (SMD –0,88 [–1,68 do –0,09]; niska pewność dowodów).

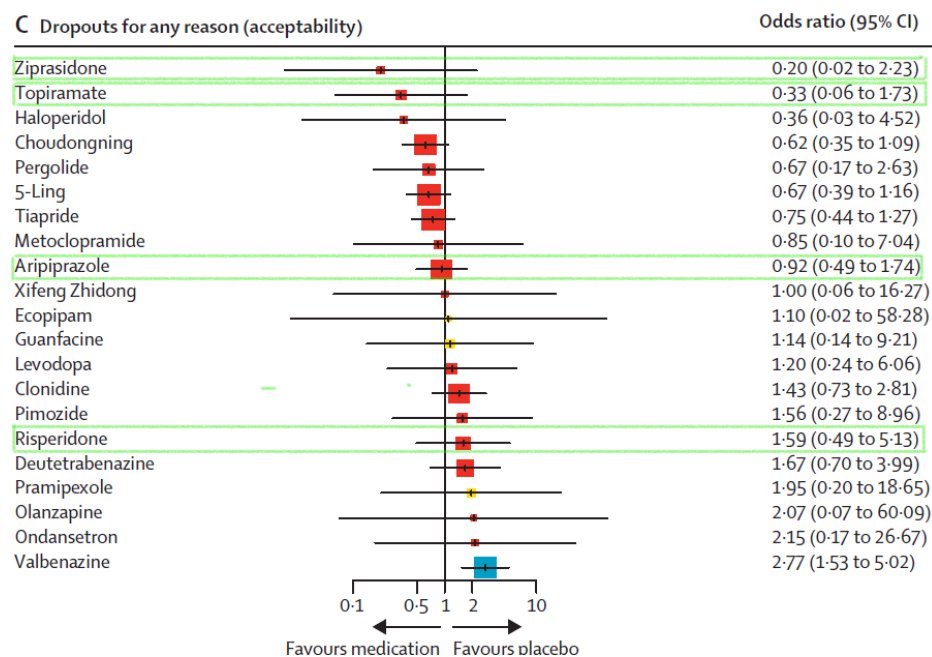
Nie stwierdzono istotnych wyników dla tolerancji i akceptowalności w porównaniach leków między sobą lub placebo, pewność dowodów związana z tymi porównaniami była niska lub bardzo niska.

Poniżej przedstawiono skuteczność interwencji farmakologicznych w porównaniu do placebo (patrz rysunek 1).

Rysunek 1. Zmiana nasilenia objawów tików (skuteczność) w porównaniu do placebo

Nie stwierdzono dodatkowych istotnych ustaleń dla jakiegokolwiek kategorii skutecznych leków w porównaniu ze sobą lub z placebo pod względem tolerancji lub akceptowalności (pewność dowodów niska do bardzo niska; tolerancja terapii patrz Rysunek 2, akceptowalność terapii patrz Rysunek 3).

Rysunek 2. Rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych (tolerancja) w porównaniu do placebo

Rysunek 3. Rezygnacje z dowolnego powodu (akceptowalność) w porównaniu do placebo

■ Moderate certainty of evidence ■ Low certainty of evidence ■ Very low certainty of evidence

Feng 2024

Cel: Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków antypsychotycznych drugiej generacji (SGAs) w leczeniu zaburzeń psychicznych poza schizofrenią w oparciu o RCT i duże badania kohortowe, odzwierciedlające rzeczywiste światowe wzorce stosowania.

Metodyka: Przeszukano bazy PubMed, MEDLINE, Web of Science, The Cochrane Library, PsycINFO, Embase i PsychArticle pod kątem oryginalnych badań opublikowanych od momentu powstania bazy danych do 3 kwietnia 2022 r. z użyciem słów kluczowych – nazw leków przeciwpsychotycznych m.in *risperidone*, *aripiprazole*, *sulpiride*, *ziprasidone*. Kryteria włączenia:

- podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne,
- populacja pacjentów cierpiących na jakiegokolwiek zaburzenia psychiczne z wyjątkiem schizofrenii i zaburzeń pokrewnych,
- wszelkie leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGA),
- porównanie: SGA vs. placebo; SGA + inny lek vs. inny lek; SGA + inny lek vs. placebo + inny lek, bez ograniczeń co do dawki, czasu trwania i częstotliwości,
- pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły średnie zmiany w wynikach psychopatologicznych mierzonych za pomocą skali powiązanej z zaburzeniem, drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: wskaźnik odpowiedzi zdefiniowany, jako zmniejszenie całkowitego wyniku o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową i zdarzenia niepożądane dla każdego SGA.

Kryteria wykluczenia: więcej niż jedno zaburzenie psychiczne; sytuacje, w których farmakoterapia nie była leczeniem podstawowym oraz nieprawidłowe dane.

Przegląd objął 181 badań pierwotnych 11 substancji czynnych należących do drugiej generacji leków antypsychotycznych stosowanych w leczeniu 18 zaburzeń psychicznych oprócz schizofrenii, w tym 4 badania obejmujące leczenie Zespołu Tourette'a aripiprazolem vs placebo lub risperidonem vs placebo (Yoo 2013, Sallee 2017, Dion 2002, Scahill 2003 – opisane wyżej, patrz Farhat 2022).

Wyniki: częstość występowania zdarzeń nieporządných różniła się pomiędzy ocenianymi lekami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały lęk, sedacja, drżenia, niepokój w przypadku zyprazydu; akatyzja, apatia, zaburzenia pozapiramidowe, niewyraźne widzenie w przypadku aripiprazolu oraz brak miesiączki i hiperkinezja w przypadku rysperydonu. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej (patrz Tabela 5).

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w porównaniu z placebo wyniosło: zyprazydon (7 badań, N = 980, RR = 1,86; 95% CI: 1,56; 2,20; p = 0,002; I² = 34%), aripiprazol (26 badań, N = 9988, RR = 1,85; 95% CI: 1,72; 1,99; p < 0,00001; I² = 48%), rysperydon (14 badań, N = 2525, RR = 1,49; 95% CI: 1,30; 1,71; p < 0,00001, I² = 43%). Poniżej przedstawiono ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla badanych substancji czynnych (patrz Tabela 6)

Tabela 5 Ryzyko względne wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Feng 2014)

Drug	AE items	Dose	n	N	Risk Ratio [95% CI]
ZIP	Anxiety	40-160 mg/d	2	560	7.14 [1.33, 38.20]
	Sedation	40-160 mg/d	3	736	4.50 [2.62, 7.72]
	Tremor	40-160 mg/d	3	708	4.33 [1.16, 16.09]
	Restlessness	40-160 mg/d	2	531	4.24 [1.24, 14.52]
	Dizziness	20-160 mg/d	5	980	3.47 [1.92, 6.27]
	Akathisia	40-160 mg/d	4	918	2.81 [1.50, 5.27]
	Vomiting	40-160 mg/d	3	1110	2.69 [1.25, 5.79]
	Fatigue	40-160 mg/d	2	531	2.66 [1.44, 4.94]
	Somnolence	40-160 mg/d	4	918	2.48 [1.23, 5.03]
	Nausea	20-160 mg/d	6	1653	1.50 [1.02, 2.20]
APZ	Akathisia	2-30 mg/d	22	7810	5.28 [4.44, 6.28]
	Lethargy	5-20 mg/d	5	535	5.25 [1.40, 19.68]
	Extrapyramidal disorder	5-30 mg/d	7	1316	4.97 [2.44, 10.09]
	Vision blurred	2-30 mg/d	8	3475	4.44 [2.86, 6.89]
	Restlessness	2-30 mg/d	13	5208	3.85 [2.74, 5.41]
	Increased appetite	5-30 mg/d	11	2220	3.06 [1.91, 4.90]
	Sedation	2-30 mg/d	11	3001	2.82 [1.99, 4.00]
	Disturbance in attention	5-30 mg/d	4	1451	2.64 [1.22, 5.71]
	Somnolence	2-30 mg/d	25	7545	2.43 [1.95, 3.04]
	Asthenia	5-30 mg/d	8	1682	2.30 [1.59, 3.32]
	Fatigue	2-30 mg/d	19	5841	2.14 [1.74, 2.62]
	Back pain	2-30 mg/d	9	2445	2.07 [1.33, 3.23]
	Tremor	3-30 mg/d	11	2419	2.00 [1.26, 3.18]
	Vomiting	2-30 mg/d	20	4371	1.83 [1.43, 2.35]
	Dry mouth	5-30 mg/d	9	2043	1.71 [1.20, 2.43]
	Anxiety	5-30 mg/d	10	2562	1.67 [1.23, 2.26]
	Nausea	2-30 mg/d	21	1992	1.64 [1.39, 1.94]
	Constipation	2-30 mg/d	15	5278	1.61 [1.28, 2.03]
Insomnia	2-30 mg/d	25	7818	1.53 [1.18, 1.98]	
RIS	Amenorrhea	1-6 mg/d	1	267	3.75 [1.07, 13.14]
	Hyperkinesia	1-6 mg/d	3	704	3.54 [1.83, 6.86]
	Fatigue	1-6 mg/d	10	1521	2.53 [1.54, 4.16]
	Drowsiness	1-6 mg/d	1	111	2.23 [1.11, 4.49]
	Somnolence	1-6 mg/d	11	2203	2.05 [1.22, 3.43]
	Dyspepsia	1-6 mg/d	3	486	2.04 [1.04, 3.97]
	Mania	1-6 mg/d	1	267	0.33 [0.14, 0.74]
	Influenza	1-6 mg/d	3	376	0.24 [0.06, 0.94]

Skróty: ZIP – zyprazydon, APZ – arypiprazol, RIS – rysperydon, AE – zdarzenia niepożądane, n – liczba badań, N – liczba pacjentów zgłaszających AE, Risk Ratio (RR) – ryzyko względne

Tabela 6. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla każdej substancji czynnej (Feng 2014)

Drug	n	N	Risk Ratio [95% CI]
OLZ	13	2990	1.99 [1.64, 2.42]
ZIP	7	980	1.86 [1.57, 2.21]
APZ	26	9988	1.85 [1.72, 1.99]
QTP	42	21712	1.79 [1.67, 1.91]
LUR	11	4246	1.56 [1.40, 1.73]
RIS	14	2525	1.49 [1.30, 1.71]
PALI	1	299	1.13 [0.77, 1.67]

Skróty: APZ – arypiprazol, n – liczba badań, N – liczba włączonych uczestników, RIS – rysperydon, Risk Ratio (RR) – ryzyko względne, ZIP – zyprazydon

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Produkty lecznicze zawierające w swoim składzie substancje czynne: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprzydon są aktualnie stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej leczenia Zespołu Tourette'a. Dostępność i współfinansowanie ze środków publicznych są zapewnione poprzez aptekę ogólnodostępną w ramach preskrypcji lekarskiej.

7.1. Liczebność populacji z rozpoznaniem: zespół Tourette'a

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych bazy ŚWIAD w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danym obszarze terapeutycznym rozumianej jako liczba pacjentów z rozpoznaniem Zespołu Tourette'a. Realizując powyższe przyjęto następującą metodykę:

- punktem wyjścia była baza ŚWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu wg klasyfikacji ICD-10,
- populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaniem F95.2 (rozpoznanie główne i współistniejące wg klasyfikacji ICD-10),
- analizowany zakres danych obejmował okres od 1 stycznia 2021 roku do 30 czerwca 2023 roku,
- populacja została zidentyfikowana na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL).

Liczebność pacjentów, u których zrealizowano co najmniej jedno świadczenie w ramach powszechnego systemu opieki zdrowotnej oraz w rozpoznaniu głównym lub współistniejącym sprawozdano kod 95.2, wyniosła średnio 1,5 tyś. rocznie (patrz Tabela 7). Mężczyźni stanowili około 70% badanej populacji. Pacjenci do 18 roku życia stanowili około 60% badanej populacji.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem: zespół Tourette'a w latach 2021 – i pol. 2023 (baza ŚWIAD)

Rozpoznanie	Liczba pacjentów w poszczególnych latach		
	2021	2022	2023 (predykcja)
Główne	893	915	1106
Współistniejące	614	860	937
Łącznie	1301	1549	1797

7.2. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych bazy LEK w celu weryfikacji stopnia obciążenia budżetu płatnika publicznego technologią lekową w danym obszarze terapeutycznym rozumianego jako wartość refundacji produktów leczniczych zawierających w swoim składzie oceniane substancje czynne. Realizując powyższe przyjęto następującą metodykę:

- punktem wyjścia była baza LEK, w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych recept wraz z informacją o kodzie EAN refundowanych produktów leczniczych,
- technologię lekową stanowiły produkty lecznicze zawierające w swoim składzie: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd lub zyprzydon,
- analizowany zakres danych obejmował okres od 1 stycznia 2021 roku do 31 grudnia 2023 roku,
- technologia lekowa została zidentyfikowana na podstawie kodów EAN,
- populacja została ograniczona do populacji zidentyfikowanej w bazie ŚWIAD (patrz Tabela 7).

U około 70% pacjentów z rozpoznaniem: zespół Tourette'a (rozpoznanie główne i współistniejące) zastosowano farmakoterapię produktami leczniczymi zawierającymi w swoim składzie oceniane substancje czynne. Najczęściej stosowano arypiprazol i rysperydon, znacznie rzadziej topiramát, sulpiryd i zyprzydon (patrz Tabela 8).

Wartość refundacji aptecznej ocenianych substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu: zespół Tourette'a wyniosła 537 tys. zł w 2021, 581 tys. zł w 2022, 704 tys. zł w 2023. Około 80% tych kwot to koszt refundacji aripiprazolu (465 tys. zł w 2022, 490 tys. zł w 2022, 596 tys. zł w 2023). Łączny koszt refundacji pozostałych substancji czynnych nie przekroczył 100 tys. zł. (patrz Tabela 9).

Tabela 8. Liczba pacjentów, dla których zrealizowano recepty na produkty lecznicze zawierające: rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon z rozpoznaniem 95.2 (wg ICD-10) w latach 2021 - 2023 (baza LEK, baza ŚWIAD)

Substancja czynna	Liczba pacjentów w poszczególnych latach (całkowita/z rozpoznaniem głównym/z rozpoznaniem współistniejącym)		
	2021	2022	2023
Rysperydon	255/10/245	278/10/268	255/248/7
Aripiprazol	573/37/536	711/36/675	701/38/663
Topiramát	69/23/46	86/29/57	92/27/65
Sulpiryd	44/40/4	44/40/4	36/31/5
Zyprazydon	14/0/14	13/1/12	20/3/17
Suma	955/110/845	1132/116/1016	1104/347/757

Tabela 9. Wartość refundacji aptecznej produktów leczniczych zawierających: rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon przepisanych pacjentom z rozpoznaniem 95.2 (wg ICD-10) w latach 2021-2023 (baza LEK, baza ŚWIAD)

Substancja czynna	Wartość refundacji aptecznej (tys. zł)		
	2021	2022	2023
Rysperydon	37	48	58
Aripiprazol	465	490	596
Topiramát	23	27	32
Sulpiryd	1,5	1,5	1,5
Zyprazydon	11	15	17
Suma	537,5	581,5	704,5

7.3. Podsumowanie

Oszacowanie liczebności populacji przyjmujących oceniane leki jest niepewne ze względu na niską jakość danych. Na obecnym poziomie sprawozdawczości nie jest możliwe całkowite rozróżnienie, ilu pacjentów przyjmuje oceniane leki tylko w leczeniu zespołu Tourette'a, a ilu w leczeniu innych schorzeń podlegających refundacji aptecznej, współistniejących z zespołem Tourette'a. Szacowana liczebność pacjentów z rozpoznaniem zespołu Tourette'a wynosi od 1300 do 1700 pacjentów (u 900 do 1100 pacjentów zespół Tourette'a jest rozpoznaniem głównym).

Farmakoterapię produktami leczniczymi zawierającymi: rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd lub zyprazydon stosuje od 950 do 1100 pacjentów (w tym od 100 do 350 pacjentów z Zespołem Tourette'a, jako rozpoznanie główne).

Wśród ocenianych substancji czynnych najczęściej przepisywane są aripiprazol oraz rysperydon, które generują w tej grupie leków najwyższe koszty refundacji aptecznej. Sporadycznie jest stosowany: topiramát, sulpiryd i zyprazydon.

Wartość refundacji ocenianych leków wyniosła 537 tys. zł w 2021, 581 tys. zł w 2022, 704 tys. zł w 2023.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Feng 2024	Feng XZ, Li Z, Li ZY, Wang K, Tan X, Zhao YY, Mi WF, Zhu WL, Bao YP, Lu L, Li SX. Effectiveness and safety of second-generation antipsychotics for psychiatric disorders apart from schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. <i>Psychiatry Res.</i> 2024, Źródło: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38150810/ [data dostępu: 24.04.2024 r.]
Farhat 2023	Farhat LC, Behling E, Landeros-Weisenberger A, Levine JLS, Macul Ferreira de Barros P, Wang Z, Bloch MH. Comparative efficacy, tolerability, and acceptability of pharmacological interventions for the treatment of children, adolescents, and young adults with Tourette's syndrome: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Child Adolesc Health.</i> 2023. Źródło: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528030/ [data dostępu: 24.04.2024 r.]
Coustals 2021	Coustals N., Menard M., Cohen D., Aripiprazole in Children and Adolescents. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2021 Feb;31(1):4-32. doi: 10.1089/cap.2020.0014. PMID: 32931315; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931315/ [data dostępu: 10.06.2021 r.]
Iasevoli 2020	Iasevoli F., Barone A., Buonaguro E., Vellucci L., Bartolomeis A. Safety and tolerability of antipsychotic agents in neurodevelopmental disorders: a systematic review. <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> 2020 Nov;19(11):1419-1444. doi: 10.1080/14740338.2020.1820985. PMID: 32892632. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892632/ [data dostępu: 11.06.2021 r.]
Mittal 2020	Mittal S., Tics and Tourette's syndrome. <i>Drugs Context.</i> 2020; 9: 2019-12-2. doi: 10.7573/dic.2019-12-2. PMID: 32273897. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111125/ [data dostępu: 11.06.2021 r.]
Yang 2016	Yang Ch., et al: Interventions for tic disorders: An overview of systematic reviews and meta analyses. <i>Neuroscience and Biobehavioral Reviews</i> http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.12.013
Rekomendacje kliniczne	
Wichniak 2021	Wichniak A, Samochowiec J., Szulc A., Dudek, Heitzman J., Janas-Kozik M., Wolańczyk T., Rymaszewska J., Siwek M., Bieńkowski P. Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych. <i>Psychiatr.</i> Pol. 2021; 55(5): 941-966 [data dostępu 24.04.2024 r.]
AAN 2019	Pringsheim T., Okun M et al.; "Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders"; <i>Neurology</i> 2019, 92 (19), 896-906, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537133/pdf/NEUROLOGY2018914986.pdf , [data dostępu: 24.04.2024 r.]
Janik 2018	Janik P., Wolańczyk T., Bryńska A., Żarowski M., Szamburska-Lewandowska K., Szejko N., Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a- rekomendacje grupy ekspertów"; <i>Varia Medica</i> 2018, 2 (6), 527-545; https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/63090 [data dostępu: 24.04.2024 r.]
Inne	
OT 4221 33 2021	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniu: Zespół Tourette'a
Opinia RP 78/2021	Opinia Rady Przejrzystości z 21 czerwca 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennie, niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego
OT.4320.13.2018	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją e środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazani u innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rysperydon, sulpiryd, aripiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam we wskazaniu: Zespół Tourette'a.
Opinia RP 210/2018	Opinia Rady Przejrzystości z 13 sierpnia 2018 roku w sprawie substancji czynnych: rysperydon, sulpiryd, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, we wskazaniu pozarejestryjnym: Zespół Tourette'a.

9. Załączniki

9.1. Wykaz leków zawierających substancje czynne: rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego								
Orizon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990831258	6,43	6,97	9,32	7,42	ryczałt	5,10
Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990831265	16,20	17,17	22,81	22,27	ryczałt	3,74
Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but. 100 ml	05909990690138	31,32	33,20	40,84	37,11	ryczałt	6,93
Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990831272	32,40	34,34	42,84	42,84	ryczałt	3,20
Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990831289	48,60	51,52	62,02	62,02	ryczałt	3,84
Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990831296	62,10	65,83	78,05	78,05	ryczałt	5,12
Risperidon Vipham, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990044481	6,53	7,07	9,42	7,42	ryczałt	5,20
Risperidon Vipham, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990044344	13,28	14,08	18,29	14,85	ryczałt	6,64
Risperidon Vipham, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990044252	20,63	21,87	27,51	22,27	ryczałt	8,44
Risperidon Vipham, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990044146	28,30	29,99	36,78	29,69	ryczałt	10,29
Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990336524	7,02	7,56	9,91	7,42	ryczałt	5,69
Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990336548	21,06	22,32	27,96	22,27	ryczałt	8,89
Risperon, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990336487	13,82	14,66	18,87	14,85	ryczałt	7,22
Risperon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990336500	41,47	43,96	52,46	44,54	ryczałt	11,12
Risperon, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990336555	19,39	20,55	26,19	22,27	ryczałt	7,12
Risperon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990336579	58,16	61,65	72,15	66,80	ryczałt	9,19
Risperon, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990336586	27,65	29,31	36,10	29,69	ryczałt	9,61
Risperon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990336609	82,94	87,92	100,14	89,07	ryczałt	16,19
Rispolept, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990670413	7,13	7,67	10,02	7,42	ryczałt	5,80
Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990423828	34,56	36,63	44,27	37,11	ryczałt	10,36
Rispolept, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990670512	14,26	15,11	19,32	14,85	ryczałt	7,67
Rispolept, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990670611	18,36	19,46	25,10	22,27	ryczałt	6,03
Rispolept, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990670710	21,60	22,90	29,69	29,69	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990567683	7,17	7,71	10,06	7,42	ryczałt	5,84
Ryspolit, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	05909990567737	15,03	15,94	20,15	14,85	ryczałt	8,50
Ryspolit, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	05909990567935	22,25	23,59	29,23	22,27	ryczałt	10,16
Ryspolit, tabl. powł., 4 mg	20 szt.	05909990568031	30,24	32,05	38,84	29,69	ryczałt	12,35
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt.	05909990034932	5,94	6,48	8,83	7,42	ryczałt	4,61
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt.	05909990680849	13,38	14,18	19,11	18,56	ryczałt	3,75
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt.	05909990034994	11,88	12,59	16,80	14,85	ryczałt	5,15
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt.	05909990680863	26,77	28,38	36,02	36,02	ryczałt	3,20
178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol								
Abilify, tabl., 10 mg	56 szt.	05038256002573	112,20	118,93	134,39	134,11	ryczałt	4,26
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05901878600888	68,02	72,10	86,03	86,03	ryczałt	3,20
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05903792743528	68,04	72,12	86,05	86,05	ryczałt	3,20
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990002306	86,42	91,61	105,54	100,58	ryczałt	8,16
Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05901878600895	136,04	144,20	162,19	162,19	ryczałt	5,97
Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05903792743535	136,08	144,24	162,23	162,23	ryczałt	5,97
Abilify, tabletki, 15 mg	56 szt.	05909990002337	172,80	183,17	201,16	201,16	ryczałt	5,97
Abilify, tabletki, 30 mg	56 szt.	05909990002382	345,72	366,47	389,49	389,49	ryczałt	11,95
Apiprax, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991279691	81,32	86,21	100,14	100,14	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	05906414001068	61,56	65,25	76,71	67,05	ryczałt	12,86
Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	05906414001730	123,12	130,51	145,97	134,11	ryczałt	15,84
Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	05906414001747	183,76	194,79	212,78	201,16	ryczałt	17,59
Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	05906414001075	90,50	95,94	109,87	100,58	ryczałt	12,49
Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	05906414001754	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	05906414001761	273,78	290,21	310,72	301,74	ryczałt	17,94
Apra, tabl., 30 mg	28 szt.	05906414001082	175,78	186,33	204,32	201,16	ryczałt	9,13
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05906414001020	61,56	65,25	76,71	67,05	ryczałt	12,86
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05906414001648	123,12	130,51	145,97	134,11	ryczałt	15,84
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414001655	183,76	194,79	212,78	201,16	ryczałt	17,59
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05906414001037	90,50	95,94	109,87	100,58	ryczałt	12,49
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05906414001662	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414001679	273,78	290,21	310,72	301,74	ryczałt	17,94
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 30 mg	28 szt.	05906414001044	175,78	186,33	204,32	201,16	ryczałt	9,13
Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	05907529463284	112,20	118,93	134,39	134,11	ryczałt	3,62
Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	05907529463314	82,12	87,05	100,98	100,58	ryczałt	3,06
Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	05907529463338	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	5,13
Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	05907529463383	357,62	379,08	402,10	402,10	ryczałt	10,16
Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991251475	82,12	87,05	100,98	100,58	ryczałt	3,60
Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991265526	78,30	83,00	96,93	96,93	ryczałt	3,20
Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991232733	54,54	57,81	69,27	67,05	ryczałt	5,42
Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991232832	86,94	92,16	106,09	100,58	ryczałt	8,71
Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991232849	93,31	98,91	113,17	107,76	ryczałt	8,61
Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991232856	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	05909991232863	156,60	166,00	184,35	184,35	ryczałt	6,40
Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	05909991232887	285,03	302,14	323,19	323,19	ryczałt	9,60
Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991232931	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	05901720140241	96,12	101,89	116,15	107,76	ryczałt	11,59
Aripiprazole Aurovitas, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991339951	100,16	106,16	120,09	100,58	ryczałt	22,71
Aripiprazole Aurovitas, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (w blisterach perforowanych)	05909991270223	100,16	106,16	120,09	100,58	ryczałt	22,71
Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991263850	69,55	73,72	87,65	87,65	ryczałt	3,20
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	05907626705690	69,12	73,27	84,73	67,05	ryczałt	20,88
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	05907626705713	139,32	147,68	163,14	134,11	ryczałt	33,01
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	05907626705836	105,57	111,91	125,84	100,58	ryczałt	28,46
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	05907626705850	212,49	225,24	243,23	201,16	ryczałt	48,04
Arpixon, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991404659	52,81	55,98	67,44	67,05	ryczałt	3,59
Arpixon, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991404666	105,62	111,96	127,42	127,42	ryczałt	3,98
Arpixon, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991404673	79,23	83,98	97,91	97,91	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991404680	158,46	167,96	185,95	185,95	ryczałt	5,97
Arpixon, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991404710	158,46	167,96	185,95	185,95	ryczałt	5,97
Arpixon, tabl., 30 mg	56 szt.	05909991404727	316,92	335,93	358,95	358,95	ryczałt	11,95
Arpixon, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991404635	26,41	27,99	35,92	33,53	ryczałt	5,59
Arpixon, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991404642	52,81	55,98	67,44	67,05	ryczałt	3,59
Aryzalera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991205225	68,36	72,47	83,93	67,05	ryczałt	20,08
Aryzalera, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991205256	136,72	144,93	160,39	134,11	ryczałt	30,26
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991205324	102,54	108,69	122,62	100,58	ryczałt	25,24
Aryzalera, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991205355	205,08	217,38	235,37	201,16	ryczałt	40,18
Aryzalera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991205423	192,24	203,77	221,76	201,16	ryczałt	26,57

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Asduter, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991229696	56,10	59,46	70,92	67,05	ryczałt	7,07
Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229733	82,12	87,05	100,98	100,58	ryczałt	3,60
Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991236946	87,05	92,28	106,21	100,58	ryczałt	8,83
Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991236953	172,86	183,23	201,22	201,16	ryczałt	6,03
164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramát								
Epitoram, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990649594	27,95	29,62	37,31	34,47	ryczałt	6,04
Epitoram, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990649617	55,90	59,26	70,39	68,94	ryczałt	4,65
Epitoram, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990649556	6,98	7,52	10,40	8,62	ryczałt	4,98
Epitoram, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990649570	13,98	14,82	19,78	17,24	ryczałt	5,74
Etopro, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990061495	29,75	31,54	39,23	34,47	ryczałt	7,96
Etopro, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990061464	58,75	62,27	73,40	68,94	ryczałt	7,66
Etopro, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990061488	7,34	7,88	10,76	8,62	ryczałt	5,34
Etopro, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990061471	14,69	15,57	20,53	17,24	ryczałt	6,49
Oritop, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990715169	56,16	59,53	71,07	71,07	ryczałt	3,20
Oritop, tabl. powł., 25 mg	60 szt.	05909990715084	16,20	17,17	22,39	18,47	ryczałt	7,12
Oritop, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909990715145	30,24	32,05	40,05	36,93	ryczałt	6,32
Topamax, tabl. powł., 100 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759019	28,94	30,68	38,37	34,47	ryczałt	7,10
Topamax, tabl. powł., 200 mg	1 but.po 28 szt.	05909990759118	54,54	57,81	68,94	68,94	ryczałt	3,20
Topamax, tabl. powł., 25 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758814	11,19	11,86	14,74	8,62	ryczałt	9,32
Topamax, tabl. powł., 50 mg	1 but.po 28 szt.	05909990758913	14,47	15,34	20,30	17,24	ryczałt	6,26
Toramát, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (blister)	05909990671496	28,73	30,46	38,46	36,93	ryczałt	4,73
Toramát, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909990671502	57,46	60,90	72,44	72,44	ryczałt	3,20
Toramát, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (blister)	05909990671472	7,18	7,72	10,78	9,23	ryczałt	4,75
Toramát, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990671489	14,36	15,23	20,45	18,47	ryczałt	5,18
178.1, Leki przeciwpsychotyczne - klozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne								
Sulpiryd Hasco, tabl., 100 mg	24 szt.	05909991380410	4,37	4,91	6,21	3,79	bezpłatny do limitu	2,42
Sulpiryd Hasco, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991380465	6,22	6,76	9,48	9,48	bezpłatny do limitu	0,00
Sulpiryd Hasco, tabl., 50 mg	24 szt.	05909991380373	3,35	3,89	4,71	1,90	bezpłatny do limitu	2,81
Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg	24 szt.	05909990159314	5,63	6,17	7,47	3,79	bezpłatny do limitu	3,68
Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990159437	10,42	11,05	13,77	9,48	bezpłatny do limitu	4,29
Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 50 mg	24 szt.	05909990159512	4,20	4,74	5,56	1,90	bezpłatny do limitu	3,66
178.9, Leki przeciwpsychotyczne - zyprazydon								
Zypsyła, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	05909990681228	184,68	195,76	214,09	214,09	ryczałt	5,97

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

9.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej rysperydon w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 09.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#13	((risperidone) OR (risperidal)) OR ("Risperidone"[Mesh]) AND (((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (tourette disease[Title/Abstract])) OR (tourette's disorder[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])) Filters: from 2021/5/28	8

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	((risperidone) OR (risperidal)) OR ("Risperidone"[Mesh]) AND (((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (tourette disease[Title/Abstract]) OR (tourette's disorder[Title/Abstract]) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	121
#11	((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (tourette disease[Title/Abstract]) OR (tourette's disorder[Title/Abstract]) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	6 640
#10	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 876
#9	((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (tourette disease[Title/Abstract]) OR (tourette's disorder[Title/Abstract])	5 848
#8	tourette's disorder[Title/Abstract]	319
#7	tourette disease[Title/Abstract]	24
#6	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 866
#5	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 881
#4	((risperidone) OR (risperidal)) OR ("Risperidone"[Mesh])	11 464
#3	"Risperidone"[Mesh]	6 871
#2	risperidal	11 448
#1	risperidone	11 463
Embase (via Ovid)		
#1	risperidone.ab,kw,ti.	16 794
#2	exp risperidone/	43 728
#3	risperidal.ab,kw,ti.	17
#4	1 or 2 or 3	44 528
#5	tourette syndrome.ab,kw,ti.	5164
#6	tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2403
#7	tourette disease.ab,kw,ti.	23
#8	tourette's disorder.ab,kw,ti.	549
#9	exp Gilles de la Tourette syndrome/	9614
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	10410
#11	4 and 10	849
#12	limit 11 to dd=20210528-20240409	15
#13	limit 11 to rd=20210528-20240409	119
#14	12 or 13	134
Cochrane Library		
#1	(risperidone)	4019
#2	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1671
#3	(risperidal)	10
#4	#1 OR #2 OR #3	4020
#5	(tourette's syndrome)	635
#6	(Tourette syndrome)	635
#7	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	343
#8	(tourette's disorder)	469
#9	(tourette disease)	228
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	657
#11	#4 AND #10 with Cochrane Library publication date Between May 2021 and Apr 2024	3

Tabela 12. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej arypiprazol w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 09.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#14	((((Aripiprazole) OR (Abilify)) OR (OPC 14597)) OR ("Aripiprazole"[Mesh])) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])) Filters: from 2021/5/28	16
#13	((((Aripiprazole) OR (Abilify)) OR (OPC 14597)) OR ("Aripiprazole"[Mesh])) AND ((((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	127
#12	(((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	6 599
#11	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 876
#10	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	372
#9	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#8	Tourette Disorder[Title/Abstract]	141
#7	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 866
#6	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 881
#5	((((Aripiprazole) OR (Abilify)) OR (OPC 14597)) OR ("Aripiprazole"[Mesh]))	5 445
#4	"Aripiprazole"[Mesh]	2 986
#3	OPC 14597	5 420
#2	Abilify	5 443
#1	Aripiprazole	5 424
Embase (via Ovid)		
#1	Aripiprazole.ab,kw,ti.	8 790
#2	Abilify.ab,kw,ti.	166
#3	exp aripiprazole/	20 862
#4	1 or 2 or 3	21 300
#5	tourette syndrome.ab,kw,ti.	5 164
#6	tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 403
#7	tourette's disorder.ab,kw,ti.	549
#8	tourette disease.ab,kw,ti.	23
#9	exp Gilles de la Tourette syndrome/	9 614
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 410
#11	4 and 10	557
#12	limit 11 to dd=20210528-20240409	15
#13	limit 11 to rd=20210528-20240409	127
#14	12 or 13	142
Cochrane Library		
#1	(aripiprazole)	1 943
#2	(abilify)	111
#3	(OPC 14597)	28
#4	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	758
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 946
#6	(Tourette syndrome)	635

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	(Tourette's syndrome)	635
#8	(Tourette Disorder)	469
#9	(Tourette's Disease)	228
#10	(Gilles De La Tourette's Syndrome)	275
#11	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	343
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	657
#13	#5 AND #12 with Cochrane Library publication date Between May 2021 and Apr 2024	3

Tabela 13. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej topiramata w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 09.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#15	(((Topiramate) OR (Epitomax)) OR (McN 4853)) OR ("Topiramate"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract]) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract]) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])) Filters: from 2021/5/28	2
#14	(((Topiramate) OR (Epitomax)) OR (McN 4853)) OR ("Topiramate"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract]) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	27
#13	(((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract]) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	6 600
#12	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 876
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	372
#10	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#9	Tourette Disorder[Title/Abstract]	141
#8	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 866
#7	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 882
#6	(((Topiramate) OR (Epitomax)) OR (McN 4853)) OR ("Topiramate"[Mesh])	5 896
#5	"Topiramate"[Mesh]	3 119
#4	((Topiramate) OR (Epitomax)) OR (McN 4853)	5 896
#3	McN 4853	5 896
#2	Epitomax	5 896
#1	Topiramate	5 896
Embase (via Ovid)		
#1	topiramate.ab,kw,ti.	9 304
#2	epitomax.ab,kw,ti.	4
#3	McN 4853.ab,kw,ti.	2
#4	1 or 2 or 3	9 304
#5	exp topiramate/	27 331
#6	4 or 5	28 165
#7	Tourette syndrome.ab,kw,ti.	5 164
#8	Tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 403
#9	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	173
#10	Tourette's Disease.ab,kw,ti.	61
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti.	414

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	exp Gilles de la Tourette syndrome/	9 614
#13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	10 373
#14	6 and 13	173
#15	limit 14 to dd=20210528-20240409	4
#16	limit 14 to rd=20210528-20240409	38
#17	15 or 16	42
Cochrane Library		
#1	(topiramate)	1765
#2	(epitomax)	4
#3	(McN 4853)	2
#4	#1 OR #2 OR #3	1765
#5	MeSH descriptor: [Topiramate] explode all trees]	685
#6	#4 OR #5	1765
#7	(Tourette syndrome)	635
#8	(Tourette's syndrome)	635
#9	(Tourette Disorder)	469
#10	(Tourette's Disease)	228
#11	(Gilles De La Tourette's Syndrome)	275
#12	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	343
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	657
#14	#6 AND #13 with Cochrane Library publication date Between May 2021 and Apr 2024	0

Tabela 14. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej sulpiryd w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 09.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#15	(((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)) OR ("Sulpiride"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])) Filters: from 2021/5/28	2
#14	(((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)) OR ("Sulpiride"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	30
#13	(((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	6 600
#12	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 876
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	372
#10	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#9	Tourette Disorder[Title/Abstract]	141
#8	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 866
#7	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 882
#6	(((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)) OR ("Sulpiride"[Mesh])	6 414
#5	"Sulpiride"[Mesh]	4 056
#4	((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)	6 414
#3	Deponerton	6 409

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Arminol	6 409
#1	Sulpiride	6 414
Embase (via Ovid)		
#1	Sulpiride.ab,kw,ti.	5818
#2	Arminol.ab,kw,ti.	0
#3	Deponerton.ab,kw,ti.	0
#4	1 or 2 or 3	5818
#5	exp sulpiride/	12854
#6	4 or 5	13454
#7	Tourette syndrome.ab,kw,ti.	5164
#8	Tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2403
#9	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	173
#10	Tourette's Disease.ab,kw,ti.	61
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti.	414
#12	exp Gilles de la Tourette syndrome/	9614
#13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	10373
#14	6 and 13	200
#15	limit 14 to dd=20210528-20240409	3
#16	limit 14 to rd=20210528-20240409	18
#17	15 or 16	21
Cochrane Library		
#1	(sulpiride)	745
#2	(arminol)	3
#3	(Deponerton)	2
#4	#1 OR #2 OR #3	745
#5	MeSH descriptor: [Sulpiride] explode all trees	428
#6	#4 OR #5	745
#7	(Tourette syndrome)	635
#8	(Tourette's syndrome)	635
#9	(Tourette Disorder)	469
#10	(Tourette's Disease)	228
#11	(Gilles De La Tourette's Syndrome)	275
#12	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	343
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	657
#14	#6 AND #13 with Cochrane Library publication date Between May 2021 and Apr 2024	0

Tabela 15. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej zyprazydon w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 09.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#15	((((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)) OR (ziprasidone[Supplementary Concept])) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])) Filters: from 2021/5/28	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	((((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)) OR (ziprasidone[Supplementary Concept])) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	25
#13	(((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	6 600
#12	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 876
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	372
#10	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#9	Tourette Disorder[Title/Abstract]	141
#8	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 866
#7	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 882
#6	((((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)) OR (ziprasidone[Supplementary Concept]))	2 227
#5	ziprasidone[Supplementary Concept]	1 007
#4	((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)	2 227
#3	Geodon	2 227
#2	ziprasidone hydrochloride	2 183
#1	Ziprasidone	2 183
Embase (via Ovid)		
#1	Ziprasidone.ab,kw,ti.	3115
#2	ziprasidone hydrochloride.ab,kw,ti.	62
#3	Geodon.ab,kw,ti.	34
#4	1 or 2 or 3	3128
#5	exp ziprasidone/	10304
#6	4 or 5	10482
#7	Tourette syndrome.ab,kw,ti.	5164
#8	Tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2403
#9	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	173
#10	Tourette's Disease.ab,kw,ti.	61
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti.	414
#12	exp Gilles de la Tourette syndrome/	9614
#13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	10373
#14	6 and 13	254
#15	limit 14 to dd=20210528-20240409	3
#16	limit 14 to rd=20210528-20240409	31
#17	15 or 16	34
Cochrane Library		
#1	(Ziprasidone)	883
#2	(ziprasidone hydrochloride)	27
#3	(Geodon)	33
#4	#1 OR #2 OR #3	887
#5	MeSH descriptor: [Ziprasidone] explode all trees	0
#6	(Tourette syndrome)	635
#7	(Tourette's syndrome)	635

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	(Tourette Disorder)	469
#9	(Tourette's Disease)	228
#10	(Gilles De La Tourette's Syndrome)	275
#11	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	343
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	657
#13	#4 AND #12 with Cochrane Library publication date Between May 2021 and Apr 2024	0