



IGNORANTIA NOCET

# Dystardis<sup>®</sup> (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych

Analiza kliniczna  
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:  
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 12 lipca 2017 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników;</li> <li>⊗ Podsumowania i wnioski;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>17</b>
3.1. Źródła danych .....	17
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	18
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	19
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	19
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	20
3.3.3. Badania włączone .....	20
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	23
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	23
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	24
3.4.3. Badania włączone .....	27
3.5. Ocena jakości badań.....	31
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	31
3.7. Włączone badania pierwotne .....	33
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	33
3.7.2. Punkty końcowe .....	47

---

---

3.7.3. Ocena jakości badań (zalecenia GRADE oraz EMA) .....	57
3.7.4. Ocena homogeniczności badań .....	59
3.7.1. Ekstrakcja danych .....	60
3.7.2. Ocena jakości informacji .....	61
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	68
3.9. Ocena biorównoważności tetrabenazyny względem referencyjnego produktu leczniczego Xenazine® .....	71
3.9.1. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, $AUC_{\infty}$ ) .....	72
3.9.2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, $AUC_t$ ) .....	73
3.9.3. Maksymalne stężenie leku we krwi ( $C_{max}$ ) .....	74
3.10. Ocena skuteczności tetrabenazyny względem braku aktywnego leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC) .....	75
3.10.1. Odpowiedź na leczenie .....	76
3.10.2. Częstość powracania objawów pozapiramidowych .....	85
3.11. Ocena skuteczności tetrabenazyny – badania jednoramienne (pojedyncze ramiona z badań) .....	89
3.11.1. Odpowiedź na leczenie .....	89
3.12. Ocena bezpieczeństwa tetrabenazyny – badania jednoramienne (pojedyncze ramiona z badań) .....	100
3.12.1. Działania niepożądane .....	101
3.12.2. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem .....	101
3.12.3. Zdarzenia niepożądane .....	102

---

---

3.12.4. Skala GDS .....	105
3.13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	106
3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	108
3.14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	108
3.14.2. FDA 2013.....	114
3.14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	116
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>118</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>122</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>127</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>133</b>
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	133
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	134
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	135
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	136
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	140
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	142
7.6.1. Badanie CPA 280-06.....	142
7.6.2. Badania eksperymentalne .....	144
7.6.3. Badania obserwacyjne .....	157
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	183
7.8. Skale oceny jakości badań.....	185
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	194

---

---

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	196
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>198</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>202</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>203</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – skala do oceny ruchów mimowolnych
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC <sub>∞</sub>	ang. <i>area under the curve from time 0 to infinity</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności
AUC <sub>t</sub>	ang. <i>area under the curve, from time 0 to last observed concentration at time</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
C <sub>max</sub>	ang. <i>peak concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CGIC	ang. <i>Clinical Global Impression of Change Scale</i> – skala oceny globalnych zmian w ocenie badacza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EKSP	badanie eksperymentalne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GDS	ang. <i>Geriatric Depression Scale</i> – geriatryczna skala oceny depresji
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HD	ang. <i>Huntington disease</i> – choroba Huntingtona
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
LPP	leki przeciwpsychotyczne
MAO	ang. <i>monoamine oxidase</i> – inhibitory monoaminooksydazy
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MHRA	ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> – Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	niemożliwy do obliczenia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NOSIE-30	ang. <i>The Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation</i> – Pielęgniarska Skala Obserwacji Pacjentów na Oddziale
OBS	okres obserwacji
OBSW	badanie obserwacyjne
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REMS	ang. <i>risk evaluation and mitigation strategy</i> – strategia oceny i minimalizacji ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TBZ	tetrabenazyna



Skrót	Rozwinięcie
TD	ang. <i>tardive dyskinesia</i> – dyskineza późna
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TS	ang. <i>Tremor Scale</i> – skala oceny objawów drżenia późnego
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Dystardis® (tetrabenazyna, TBZ) – leku generycznego dla produktu Xenazine® stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej (TD, ang. *tardive dyskinesia*) u dorosłych chorych, wykonano porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tetrabenazyny z brakiem leczenia (z opcjonalnym stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC<sup>1</sup>, ang. *best supportive care*). Dodatkowo przedstawiono ocenę biorównoważności generycznego leku Dystardis® z oryginalnym produktem leczniczym Xenazine®.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Przedmiotem niniejszej analizy jest tetrabenazyna w postaci tabletek podawanych doustnie stosowana (zgodnie z *ChPL<sup>2</sup> Dystardis®*) u dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną, powodującą niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie, oraz gdy:

- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych (LPP);
- ⊗ przerwanie stosowania LPP nie jest opcją realnie możliwą;
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki LPP, bądź
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP.

**Analiza biorównoważności** została przeprowadzona względem produktu leczniczego Xenazine® z wykorzystaniem podstawowych parametrów farmakokinetycznych kluczowych w tej części analizy do jej stwierdzenia.

---

<sup>1</sup>do grupy leków rozpatrywanych jako BSC zaliczono m.in. amantadynę, biperyden, buspiron, gabanetynę, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol oraz trazodon.

<sup>2</sup> *Charakterystyka Produktu Leczniczego*

Podczas **oceny skuteczności i bezpieczeństwa** opiniowaną technologię porównywano z brakiem leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC) przy wykorzystaniu kluczowych dla analizy punktów końcowych. Włączano badania zarówno eksperymentalne jak i obserwacyjne.

## WYNIKI

W I etapie analizy włączono 4 przeglądy systematyczne (*Bhidayasiri 2013, Chen 2012, Leung 2011* oraz *Guay 2010*) spełniające kryterium populacji i interwencji. Ponieważ daty wyszukiwania badań w ramach odnalezionych przeglądów obejmowały okres do 2012 roku, podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia kolejnego etapu przeszukiwania baz, pozwalającego m.in. na odnalezienie najnowszych badań dla TBZ.

W II etapie włączono:

**W celu oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa:**

- ⊗ badania porównujące TBZ względem:
  - ⊗ placebo (PLC), z opcjonalnym stosowaniem BSC – eksperymentalne badania: *Jankovic 1982, Asher 1981, Kazamatsuri 1973, Kazamatsuri 1973*;
  - ⊗ braku leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC) – obserwacyjne badania: *Kang 1986* oraz *Burke 1982*;
- ⊗ badania oceniające TBZ: *Kertesz 2015, Ondo 1999, Watson 1988, Miguel 2017, Kenney 2007, Paleacu 2004, Jankovic 1997, Stacy 1993, Burke 1989, Jankovic 1988* oraz badanie które równocześnie wykorzystano do oceny TBZ względem BSC: *Burke 1982*;
- ⊗ publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa TBZ, opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: *ChPL Dystardis®*, publikacja *FDA<sup>3</sup> 2013*, dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*);

⊗ 

Homogeniczność powyższych badań została oceniona jako umiarkowana.

<sup>3</sup> ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Dodatkowo włączono **1 badanie dotyczące oceny biorównoważności** – CPA 280-06, porównujące parametry farmakokinetyczne produktu Tardiben<sup>®4</sup> z produktem Xenazine<sup>®</sup>.

### **Biorównoważność**

**Na podstawie wyników badania CPA 280-06 wykazano biorównoważność porównywanych produktów leczniczych.** Oceny dokonywano na podstawie wartości stężenia we krwi tetrabenazyny oraz jej metabolitu (alfa-dihydrotetrabenazyny). Wnioski oparto na ocenie parametrów kluczowych do stwierdzenia biorównoważności leków:  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  oraz  $C_{max}$ .

### **Skuteczność kliniczna**

Udowodniono, iż **TBZ jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z TD i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem braku aktywnego leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC).**

W porównaniu z PLC, TBZ już po 2 tygodniach stosowania istotnie statystycznie redukuje częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych, a wysoka skuteczność jest długotrwała. Po rozpoczęciu terapii TBZ w porównaniu do PLC stwierdza się co najmniej umiarkowaną odpowiedź na leczenie u większości chorych. Ponadto, w porównaniu do PLC tetrabenazyna znacząco redukuje częstość występowania ruchów mimowolnych. Istotnym jest także, że rozpoczęcie leczenia TBZ nie wiąże się z nawracającymi objawami pozapiramidowymi. Ocena skuteczności TBZ względem komparatora na podstawie badań obserwacyjnych również wykazała, iż odpowiedź na leczenie u chorych stosujących TBZ jest raportowana istotnie statystycznie częściej względem BSC (52-73% vs 17-33%).

Wyniki przedstawione w badaniach jednoramiennych (lub na podstawie pojedynczych ramion z badań) włączonych do analizy **jednoznacznie wskazują, iż stosowanie TBZ w populacji docelowej wpływa na redukcję nasilenia objawów dyskinezy późnej**, a tym samym na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Analiza wyników w skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – skala do oceny ruchów mimowolnych) wykazała istotny statystycznie wpływ leczenia TBZ na redukcję wyniku, a tym samym na zmniejszeniu nasilenia objawów TD. U znacznej części chorych uzyskiwano umiarkowaną poprawę w

---

<sup>4</sup>Lek Dystardis<sup>®</sup> został zarejestrowany jako produkt generyczny dla produktu Xenazine<sup>®</sup>. Procedura rejestracji została przeprowadzona z Wielką Brytanią jako krajem referencyjnym, w którym lek zarejestrowany jest pod nazwą handlową Tardiben<sup>®</sup>

---

nasileniu objawów i bardzo dobrą/umiarkowaną poprawę w funkcjonowaniu w czasie leczenia TBZ. Odpowiedź na leczenie raportowano u większości chorych.

W analizie wykazano, że stosowanie TBZ wiąże się z poprawą stanu chorych na podstawie oceniany w skali oceny globalnych zmian w ocenie badacza (CGIC, ang. *Clinical Global Impression of Change Scale*), która jest istotnym klinicznie punktem końcowym, a każda zaobserwowana zmiana w tej skali świadczy o istotnym klinicznie wpływie zastosowanej terapii na stan chorego.

Tetrabenazyna powoduje także redukcję występowania ruchów mimowolnych zarówno w ogólnym wizerunku jak i we wszystkich ocenianych partiach ciała.

Wykazano także korzystną zmianę średniego nasilenia objawów drżenia późnego w skali TD po zastosowaniu TBZ względem wartości początkowej.

## **Bezpieczeństwo**

**Analiza częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa tetrabenazyny stosowanej w leczeniu chorych z TD.**

Analiza profilu bezpieczeństwa tetrabenazyny wskazała na dosyć częste występowanie działań/zdarzeń niepożądanych powszechnie znanych jako zagrożenia związane ze stosowaniem tego leku. Nie wskazano natomiast nieopisanych uprzednio niepokojących przypadków działań czy zdarzeń niepożądanych, które stanowiłyby nowe ryzyko dla stosowania TBZ. Mając na uwadze korzyści płynące z leczenia i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa tetrabenazyny jest akceptowalny.

W badaniach raportowano znane wcześniej dla tetrabenazyny działania/zdarzenia niepożądane. Odnotowywano objawy parkinsonizmu, depresję, sedację o łagodnym nasileniu i letarg.

Oceniano także wynik w geriatrycznej skali oceny depresji (GDS, ang. *Geriatric Depression Scale*), tj. skali oceniającej występowanie depresji u chorych. Ocena wynosiła 5,2 pkt, co świadczy o występowaniu depresji u części chorych. U chorych otrzymujących leczenie TBZ depresja jest określana jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, które należy ściśle monitorować przez cały okres leczenia.

---

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Spośród potencjalnych zagrożeń wynikających ze stosowania TBZ określonych w *ChPL Dystardis<sup>®</sup>* wymienia się parkinsonizm, sedację i senność, złośliwy zespół neuroleptyczny, wydłużenie skorygowanego odstępu QTc, depresję i skłonności samobójcze, akatyzię, niepokój i pobudzenie, hipotensję ortostatyczną, hiperprolaktynemię, a także ryzyko toksycznego wpływu na tkanki zawierające melaninę. Natomiast na podstawie danych z bazy ADRReports, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: zgon, użycie leku poza zarejestrowanym wskazaniem, myśli samobójcze, hospitalizacje oraz upadek.

Warto nadmienić, iż w badaniach klinicznych u chorych nie odnotowywano występowania myśli lub zachowań samobójczych.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

[Redacted text block]

### **WNIOSKI**

**Analiza skuteczności tetrabenazyny względem braku aktywnego leczenia, z opcjonalnym stosowaniem BSC, wykazała znaczącą przewagę TBZ dla kluczowych efektów zdrowotnych – ocena odpowiedzi na leczenie. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania TBZ, również w dłuższym (kilkuletnim) horyzoncie czasowym.**

**Tetrabenazyna jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie umiarkowanej lub ciężkiej postaci dyskinezy późnej.** Wszelkie pozostałe terapie stosowane w Polsce uznaje się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a u znaczącego odsetka chorych nie stosuje się obecnie żadnego aktywnego leczenia.

Na podstawie wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie tetrabenazyny (leku Dystardis<sup>®</sup>) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii umiarkowanej lub ciężkiej postaci dyskinezy późnej u dorosłych chorych, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne zalecane w ramach I linii leczenia, dotyczące modyfikacji stosowania LPP.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [17] celem analizy klinicznej dla leku Dystardis® (TBZ, tetrabenazyna) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej (TD, ang. *tardive dyskinesia*) u dorosłych chorych jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na wstępie, należy podkreślić, iż pełne wskazanie dla TBZ, rozpatrywane w ramach niniejszego raportu obejmuje dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej, powodującą niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie, **jeżeli:**

- ⊕ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych (LPP);
- ⊕ przerwanie stosowania LPP nie jest opcją realnie możliwą;
- ⊕ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki LPP, bądź
- ⊕ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP.

Natomiast w celu uproszczenia zapisu, w dalszej części analizy populację docelową określał będzie zapis: dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej.

## 2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i

rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

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

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;



- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [5], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

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

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa tetrabenazyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>5</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

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

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

---

<sup>5</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

### 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

#### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dyskineza późna) oraz interwencji badanej (tetrabenazyna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>6</sup>). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki badania: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej – tetrabenazyna, w celu zapewnienia jego czułości.

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

---

<sup>6</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

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

### 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>7</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej, powodującą niepełnosprawność i (lub) skrzępowanie w towarzystwie, oraz gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia <u>LPP</u>;</li> <li>⊗ <u>przerwanie stosowania LPP</u> nie jest opcją realnie możliwą;</li> <li>⊗ choroba utrzymuje się pomimo <u>zmniejszenia dawki LPP</u>, bądź</li> <li>⊗ choroba utrzymuje się pomimo <u>zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP</u>.</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w płasawicy Huntingтона.
Interwencja	<p>Tetrabenazyna w postaci tabletek podawanych doustnie. Dawkowanie zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dystardis®</i>: zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę w podaniu doustnym, następnie należy ją zwiększać na podstawie indywidualnej reakcji chorego na leczenie.</p>	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

<sup>7</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [3]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

### 3.3.3. Badania włączone

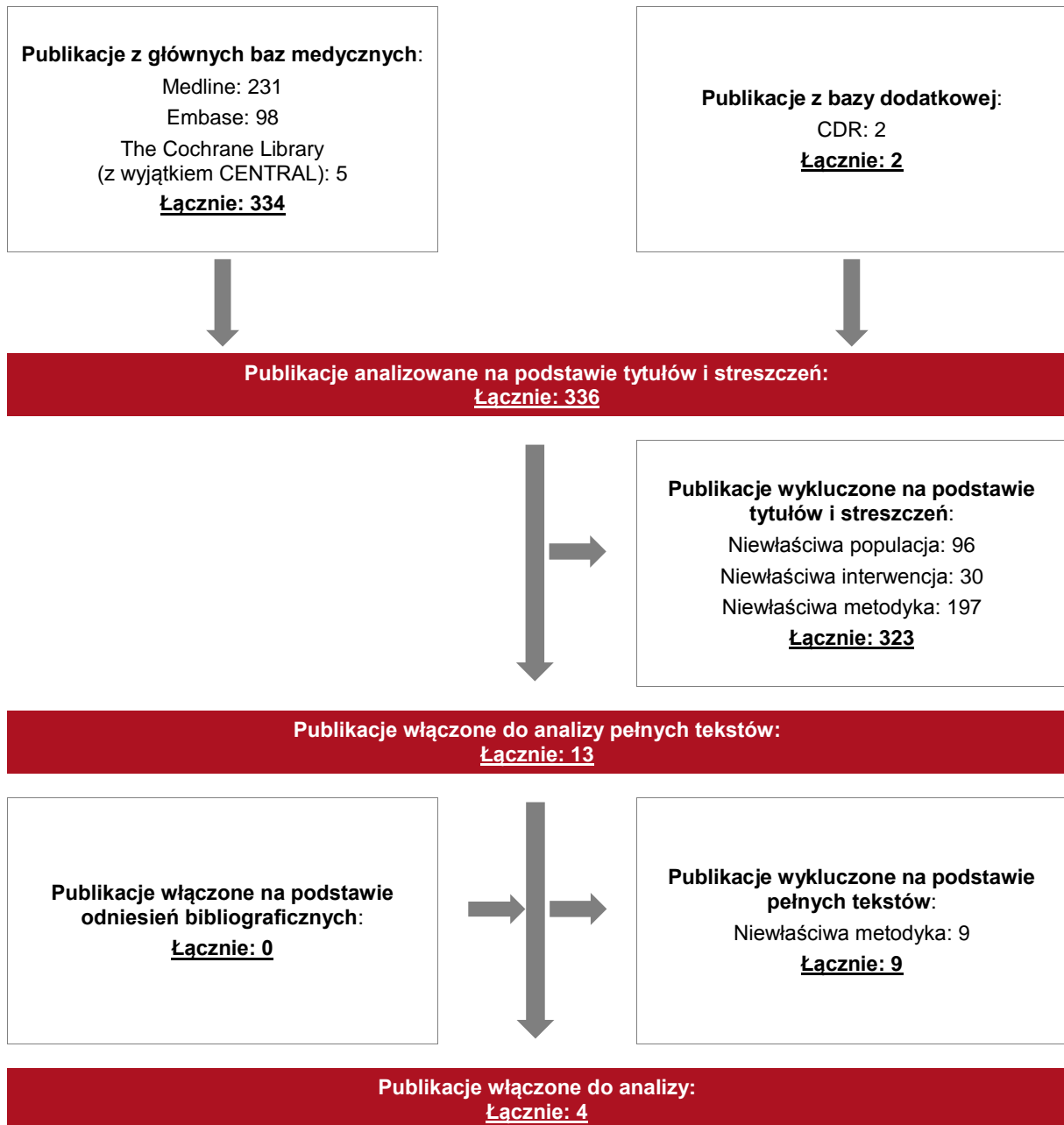
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 334 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 2 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (*Bhidayasiri 2013* [23], *Chen 2012* [24], *Leung 2011* [26] oraz *Guay 2010* [25]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.4 i 7.5. Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż daty wyszukiwania badań w ramach odnalezionych przeglądów obejmowały okres do 2012 roku.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

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



---

## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

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

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i nazwy handlowe interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla tetrabenazyny w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężką dyskinezą późną – zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem w sytuacji nieodnalezienia badań do porównań bezpośrednich. Wyszukiwane będą również badania jednoramienne, które posłużą do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa interwencji badanej, w celu uzupełnienia danych dla TBZ w populacji docelowej, w szczególności z uwzględnieniem długoterminowego jej stosowania.

Ponadto, na podstawie wstępnie przeprowadzonego w ramach APD przeglądu systematycznego badań pierwotnych, podjęto decyzję, iż właściwym będzie przedstawienie oceny biorównoważności produktu leczniczego Dystardis® względem produktu oryginalnego –Xenazine®. Jest to związane z faktem, iż w wielu odnalezionych badaniach chorym podawano lek Xenazine® (sponsorem badań była firma Hoffmann-La Roche). Dlatego też dodatkowo poszukiwano badań analizujących biorównoważność tych dwóch produktów leczniczych.

---

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, jak i badania oceniające biorównoważność (tj. porównujące parametry farmakokinetyczne) analizowanych interwencji, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność i bezpieczeństwo oraz biorównoważność porównywanych technologii medycznych.

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

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

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

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej, powodującą niepełnosprawność i/lub skrępowanie w towarzystwie, oraz gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia <u>LPP</u>;</li> <li>⊗ <u>przerwanie stosowania LPP</u> nie jest opcją realnie możliwą;</li> <li>⊗ choroba utrzymuje się pomimo <u>zmniejszenia dawki LPP</u>, bądź</li> <li>⊗ choroba utrzymuje się pomimo <u>zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP</u>.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Do analizy włączano także badania, w których, nie określono jednoznacznie nasilenia objawów choroby (postać choroby).</p>	<p>Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w płasawicy Huntingтона.</p>



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Tetrabenazyna w postaci tabletek podawanych doustnie.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Dystardis®</i>:</p> <p>zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę w podaniu doustnym, następnie należy ją zwiększać na podstawie indywidualnej reakcji chorego na leczenie.</p> <p><b>Komentarz (1):</b></p> <p>Do analizy włączano także badania w których nie podano szczegółowych informacji na temat dawkowania TBZ (badania obserwacyjne, opisujące praktykę kliniczną).</p> <p><b>Komentarz (2):</b></p> <p>W przypadku oceny biorównoważności leków włączano badania, w których podawano choremu pojedyncze dawki leków.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Brak aktywnego leczenia z opcjonalnym stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i>), m.in.:</p> <p>amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydinol, trazodon.</p> <p>Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków.</p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Leki podawane w ramach BSC zostały szczegółowo opisane w dokumencie APD [5].</p>	Niezgodny z założonym
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d <sup>8</sup>
	<p><b>Komparatr do oceny biorównoważności:</b></p> <p>Tetrabenazyna w postaci tabletek podawanych doustnie w postaci produktu leczniczego Xenazine®.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z <i>ChPL Xenazine®</i>.</p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Produkt leczniczy Xenazine® stanowi produkt referencyjny dla produktu leczniczego Dystardis® (produkt generyczny), będącego przedmiotem składanego wniosku refundacyjnego.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ ocena powracania objawów pozapiramidowych;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi

<sup>8</sup> nie dotyczy

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny biorównoważności produktu leczniczego Dystardis® względem produktu referencyjnego (Xenazine®) – na podstawie wytycznych EMA z 2010 r. [6], np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności (<math>AUC_{\infty}</math>, ang. <i>area under the curve, from time 0 to infinity</i>) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego (<math>AUC_t</math>, ang. <i>area under the curve, from time 0 to last observed concentration at time</i>);</li> <li>⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (<math>C_{max}</math>, ang. <i>peak concentration</i>).</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>9</sup> ).	
	<p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p> <p><b>Komentarz:</b> W celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych umożliwiających bezpośrednie porównanie TBZ z komparatorem, ograniczenie liczebności grup nie dotyczyło badań z grupą kontrolną, niemniej jednak w analizie nie uwzględniano opisów pojedynczych przypadków.</p>	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (uzupełniające w stosunku do publikacji pełnotekstowych).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

<sup>9</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 346 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 76 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 72 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊗ 4 badania umożliwiające wykonanie porównania bezpośredniego TBZ względem PLC: badania *Jankovic 1982* [32], *Asher 1981* [27], *Kazamatsuri 1973* [34], *Kazamatsuri 1972* [35];
- ⊗ 3 badania jednoramienne pozwalające ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TBZ w populacji docelowej: badania *Kertesz 2015* [37], *Ondo 1999* [40], *Watson 1988* [43].

Ponadto, włączono następujące badania obserwacyjne (praktyczna ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa TBZ):

- ⊗ 2 badania umożliwiające ocenę skuteczności TBZ względem BSC oraz ocenę profilu bezpieczeństwa TBZ w populacji chorych z TD: badania *Kang 1986* [33] oraz *Burke 1982* [28];
- ⊗ 8 badań pozwalających na przedstawienie uzupełniającej analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa TBZ, w tym 1 badanie, które równocześnie wykorzystano do oceny TBZ względem BSC – badania *Burke 1982* oraz badania *Miguel 2017* [39], *Kenney 2007* [36], *Paleacu 2004* [41], *Jankovic 1997* [30], *Stacy 1993* [42], *Burke 1989* [29], *Jankovic 1988* [31].

Dodatkowo, na podstawie odniesień bibliograficznych do analizy włączono dokument rejestracyjny MHRA (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* – Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia) z 2016 roku, zawierający wyniki badania oceniającego biorównoważność tetrabenazyny (produkt Tardiben<sup>®10</sup>) z produktem Xenazine<sup>®</sup> (badanie *CPA 280-06* [38]).

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis*<sup>®</sup> [45];
- ⊗ 1 publikację *FDA 2013* [47];
- ⊗ dane z *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [46].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy opisujące badania kliniczne: 1 badanie trwające, podwójnie zaślepione RCT, którego celem jest porównanie tetrabenazyny z placebo w 10-tygodniowym okresie obserwacji u chorych z TD oraz 1 badanie otwarte prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access*) skutecznego leczenia (jakim jest TBZ) dzieciom i dorosłym chorych z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi (w tym również TD) w Stanach

---

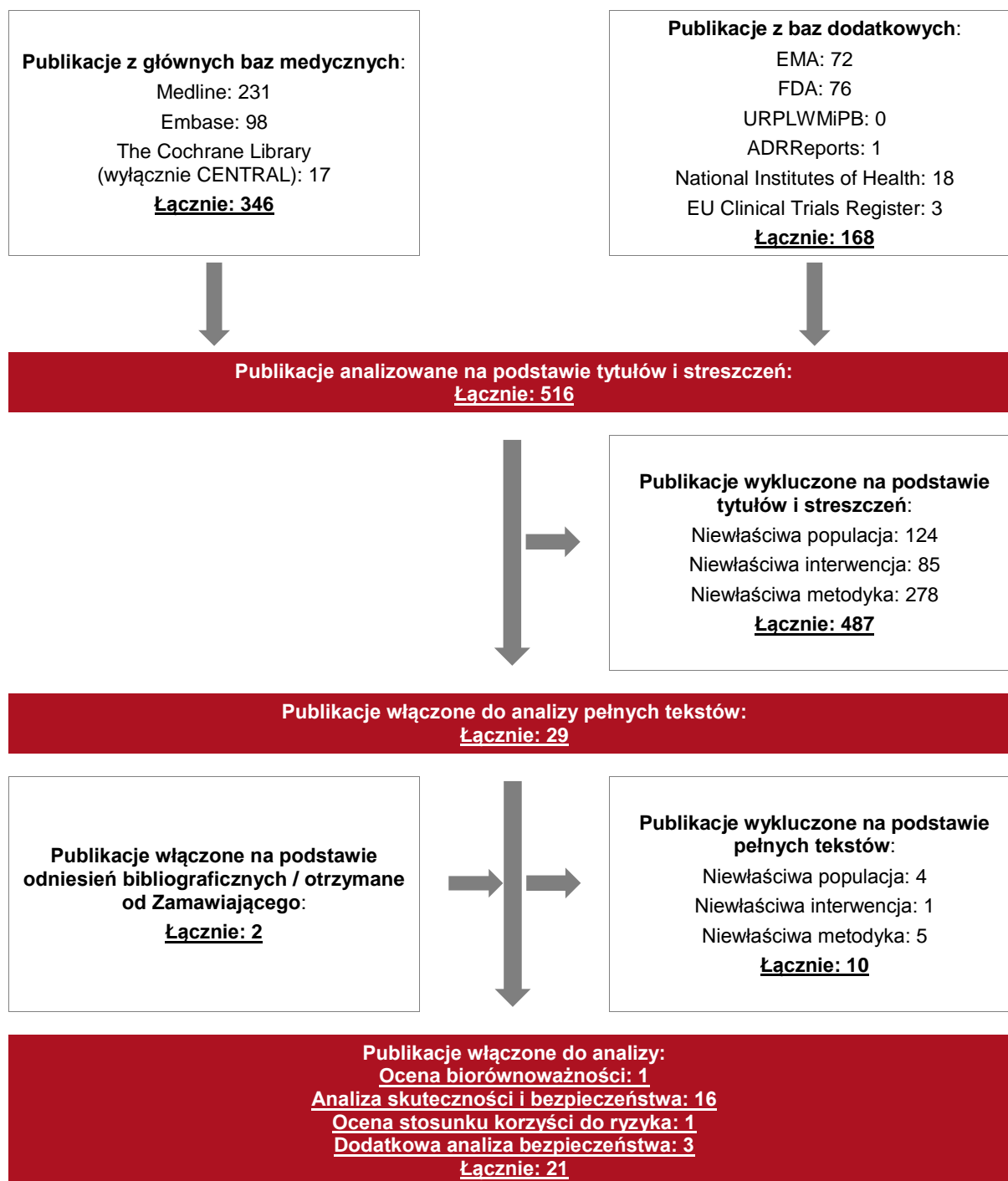
<sup>10</sup>Lek Dystardis<sup>®</sup> został zarejestrowany jako produkt generyczny dla produktu Xenazine<sup>®</sup>. Procedura rejestracji została przeprowadzona z Wielką Brytanią jako krajem referencyjnym, w którym lek zarejestrowany jest pod nazwą handlową Tardiben<sup>®</sup>

---

Zjednoczonych, gdzie lek ten nie jest obecnie dopuszczony do obrotu. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



### 3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [3]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [18]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 45 i Tabela 46).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [10]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [21], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [15]. Ponadto, badanie w ramach którego oceniano biorównoważność porównywanych leków oceniono wg zaleceń EMA [6]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49 oraz Tabela 50).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [203]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 52).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [8] (Tabela 50 w załączniku 7.8).

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

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Bhidayasiri 2013*, *Chen 2012*, *Leung 2011* oraz *Guay 2010*.

Jeden z odnalezionych przeglądów spełniał 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (publikacja *Bhidayasiri 2013*), natomiast 3 pozostałe publikacje, z uwagi na brak przedstawienia krytycznej oceny badań włączonych do przeglądu, uzyskały 4 na 5 możliwych punktów w tej skali. Wszystkie przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jakość przeglądów

oceniono w skali AMSTAR na umiarkowaną: 5/11 – przegląd *Bhidayasiri 2013* oraz niską: 4/11 punktów – przegląd *Chen 2012* oraz na 2/11 punktów – przeglądy *Leung 2011* oraz *Guay 2010* – publikacje ta zawierały ograniczone informacje odnoszące się do opisu metodyki przeprowadzania przeglądów oraz zawierały ograniczone informacje na temat badań włączonych i wykluczonych. Ponadto, w żadnym z przeglądów nie oceniono ryzyka związanego z błędem publikacji oraz nie przedstawiono wyczerpujących informacji na temat konfliktu interesów.

Cel 3 z odnalezionych przeglądów (*Chen 2012*, *Leung 2011* oraz *Guay 2010*) był zbliżony i dotyczył oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa samej tetrabenazyny. Natomiast przegląd *Bhidayasiri 2013* posłużył do opracowania wytycznych klinicznych opartych na dowodach naukowych dla terapii stosowanych w leczeniu chorych z zespołami dyskinezy, w tym z dyskinezą późną.

W ramach włączonych przeglądów wskazuje się na korzyści wynikające ze stosowania TBZ u chorych z późną dyskinezą. Wnioskowanie autorów przeglądów opierało się na wynikach badań zawierających ocenę stanu zdrowia chorych wg powszechnie stosowanej skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – skala do oceny ruchów mimowolnych), a także wyniki samooceny chorych. Uzyskane dane pozwalały wnioskować o istotnej klinicznie i statystycznie poprawie w ocenie zaawansowania objawów dyskinezy późnej u chorych po zastosowaniu TBZ.

Autorzy przeglądów zwracają uwagę na możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikających ze stosowania TBZ. Długoterminowe dane dla TBZ nie wskazują jednak, iż jej stosowanie może prowadzić do powstawania dyskinezy późnej, natomiast może powodować występowanie objawów parkinsonizmu oraz zwiększać ryzyko depresji.

Podsumowując, analiza wyników badań zawartych w przeglądach systematycznych wykazała, że terapia TBZ jest skuteczna w leczeniu chorych z dyskinezą późną i przy obecnym braku skutecznej metody leczenia tej grupy chorych powinna być zalecaną opcją terapeutyczną.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4, natomiast szczegółową ocenę przeglądów w skali AMSTAR, w załączniku 7.5.



## 3.7. Włączone badania pierwotne

### 3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

#### Badania eksperymentalne

Do analizy włączono 7 badań eksperymentalnych: *Kertesz 2015*, *Ondo 1999*, *Watson 1988*, *Jankovic 1982*, *Asher 1981*, *Kazamatsuri 1973* i *Kazamatsuri 1972*. Badania *Jankovic 1982*, *Asher 1981* oraz *Kazamatsuri 1973* zaklasyfikowano do kategorii IIA, badania *Kertesz 2015*, *Ondo 1999* oraz *Kazamatsuri 1972* zaklasyfikowano do kategorii IID, a badanie *Watson 1988* do kategorii IVA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Badania *Jankovic 1982*, *Asher 1981* oraz *Kazamatsuri 1973* zaprojektowano w celu wykazania przewagi interwencji badanej względem komparatora (*superiority*).

Badania *Kertesz 2015* i *Ondo 1999* oceniono w skali NICE na 5 spośród 8 możliwych do zdobycia punktów (punkty odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno oraz brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych). Badanie *Watson 1988* oceniono na 6 punktów (punkty odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku i brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno). Badanie *Kazamatsuri 1972* oceniono na 7 punktów, a punkt odjęto za liczbę ośrodków (badanie jednoośrodkowe). Z kolei badania randomizowane oceniono w skali Jadad. Badania *Jankovic 1982* oraz *Asher 1981* oceniono w skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do zdobycia punktów (punkty odjęto za brak opisu metody randomizacji oraz brak opisu utraty chorych). Badania *Ondo 1999* i *Kazamatsuri 1973* oceniono natomiast na 2 punkty (punkty odjęto za brak opisu metody randomizacji, pojedyncze zaślepienie i brak opisu metody zaślepienia).

Interwencję badaną stanowiła tetrabenazyna podawana w postaci tabletek doustnych w początkowej dawce wynoszącej w większości włączonych badań 25 mg/dobę oraz 37,5 mg/dobę w badaniu *Watson 1988*, 50 mg/dobę w badaniach *Asher 1988* i *Kazamatsuri 1972* oraz 100 mg/dobę w badaniu *Kazamatsuri 1973*. Należy zwrócić uwagę, iż zalecaną dawką początkową dla TBZ jest 12,5 mg/dobę, a we wszystkich włączonych badaniach dawka ta była wyższa. W kolejnych tygodniach dawkę stopniowo zwiększano do osiągnięcia maksymalnie tolerowanej oraz wykazującej najwyższą skuteczność dawki: 150-200 mg/dobę. Wyjątkiem było badanie *Kazamatsuri 1973*, w którym początkowa dawka wynosiła 100 mg/dobę, a jej zwiększenie do 200 mg/dobę następowało od 15. tygodnia terapii.

Średnie dobowych dawek TBZ wahały się w granicach od około 58 mg/dobę (badania *Kertes* 2015 i *Ondo* 1999) do 175 mg/dobę w badaniu *Asher* 1981.

Interwencję kontrolną w badaniach stanowiło placebo – badania: *Asher* 1981, *Jankovic* 1982, *Kazamatsuri* 1973<sup>11</sup> i *Kazamatsuri* 1972. W pierwszych dwóch z tych badań TBZ i PLC podawano naprzemiennie, przez taki sam czas (badania skrzyżowane). Natomiast w dwóch pozostałych badaniach *Kazamatsuri* 1973 i *Kazamatsuri* 1972 interwencje podawano sekwencyjnie, wg schematu: PLC->TBZ->PLC. W pozostałych badaniach nie było grupy kontrolnej.

W większości z badań oprócz badanej interwencji chorzy mogli otrzymywać inne terapie (w tym kontynuowane było stosowanie LPP u niektórych chorych w badaniach *Kertes* 2015, *Watson* 1988 i *Asher* 1981). Jedynie w badaniach *Ondo* 1999 oraz *Kazamatsuri* 1973 i *Kazamatsuri* 1972 niedopuszczalne było przyjmowanie innych leków stosowanych w leczeniu dyskinezy późnej. W badaniu *Jankovic* 1982 nie podano informacji na temat ewentualnego leczenia dodatkowego.

Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany: najkrótszy czas leczenia TBZ wynosił 3 tygodnie (badanie *Asher* 1981), a maksymalnie wynosił >4 lata (48 miesięcy) w badaniu *Watson* 1988. W badaniach z grupą kontrolną placebo (w badaniu *Kazamatsuri* 1973 również haloperidol) czas leczenia TBZ wynosił 3 tygodnie (badanie *Asher* 1981, 6 tygodni (badanie *Jankovic* 1982 i *Kazamatsuri* 1972) oraz 18 tygodni (badanie *Kazamatsuri* 1973). Placebo podawano przez taki sam czas w badaniach *Asher* 1981 oraz *Jankovic* 1982, natomiast w badaniach *Kazamatsuri* 1973 i *Kazamatsuri* 1972 przez 4 tygodnie przed zmianą na TBZ oraz 4 tygodnie po przerwaniu podawania TBZ.

Do badań włączano chorych z dyskinezą późną (*Ondo* 1999, *Watson* 1988, *Kazamatsuri* 1973 i *Kazamatsuri* 1972) lub drżeniem późnym (badanie *Kertes* 2015). W badaniach *Jankovic* 1982 oraz *Asher* 1981 włączano chorych rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, z których analizie poddano również chorych z populacji docelowej (dyskineza późna). Liczebność chorych w badaniach była niewielka, a w ramach niniejszej analizy oceniano grupy obejmujące od 4 do 24 chorych. Na podstawie wyników w skali AIMS można stwierdzić, że w badaniach *Kertes* 2015 oraz *Ondo* 1999 uczestniczyli chorzy z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby.

<sup>11</sup> w II etapie badania *Kazamatsuri* 1973 chorych zrandomizowano do terapii TBZ lub haloperidolem. Z uwagi na kryteria włączenia, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych leczonych TBZ

Większość z badań była przeprowadzona w jednym ośrodku, z wyjątkiem badania *Jankovic 1982* (badanie dwuośrodkowe).

### Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 9 badań obserwacyjnych: *Miguel 2017*, *Kenney 2007*, *Paleacu 2004*, *Jankovic 1997*, *Stacy 1993*, *Burke 1989*, *Jankovic 1988*, *Kang 1986* oraz *Burke 1982*.

Wszystkie powyższe badania zaklasyfikowano do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Badania *Kenney 2007* oraz *Jankovic 1997* w skali NICE oceniono na 6 spośród 8 możliwych do zdobycia punktów (punkt odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno). Również 6 punktów przyznano badaniu *Paleacu 2004* (punkty odjęto za brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno). Badanie *Miguel 2017*, *Stacy 1993* oraz *Jankovic 1988* oceniono na 7 punktów, a punkt odjęto za liczbę ośrodków (badania jednoośrodkowe). Badania *Burke 1989*, *Kang 1986* oraz *Burke 1982* oceniono w skali NOS (ocena badań kohortowych). Za kryterium doboru próby przyznano 4 gwiazdki (3 gwiazdki w badaniu *Burke 1982*), za porównywalność 2 gwiazdki (1 gwiazdka w badaniu *Burke 1982*), a za kryterium punktu końcowego 3 gwiazdki (2 gwiazdki w badaniu *Kang 1986*).

Interwencję badaną stanowiła tetrabenazyna podawana w postaci tabletek doustnych w początkowej dawce wynoszącej od 12,5 mg/dobę (badanie *Miguel 2017*) do 25 mg/dobę (badania *Kenney 2007*, *Paleacu 2004*, *Jankovic 1997*, *Jankovic 1988*). Podobnie jak w przypadku badań eksperymentalnych, należy zwrócić uwagę, iż zalecaną dawką początkową dla TBZ jest 12,5 mg/dobę, a w większości z badań dawka ta była wyższa lub nieznaną. W kolejnych tygodniach dawkę stopniowo zwiększano do osiągnięcia maksymalnie tolerowanej oraz wykazującej najlepszą skuteczność dawki: 100-200 mg/dobę. W badaniach *Stacy 1993*, *Burke 1989*, *Kang 1986* oraz *Burke 1982* nie podano szczegółowych informacji na temat dawkowania TBZ. Średnie (mediany) dobowych dawek TBZ wahały się w szerokich granicach od 37,5 mg/dobę (badanie *Miguel 2017*) przez 155,4 (badanie *Jankovic 1988*), nawet do około 175 mg/dobę w badaniach *Kang 1986* i *Burke 1989*.

W badaniu *Kang 1986* oraz *Burke 1982* część chorych otrzymywała leki rozpatrywane w niniejszej analizie jako BSC – odpowiednio 12 i 11 chorych. W pierwszym z tych badań 10 chorych otrzymywało klonazepam, a po 1 chorym otrzymywało amantadynę oraz kwas

walproinowy. W drugim badaniu 7 chorych otrzymywało klonazepam, 5 chorych otrzymywało kwas walproinowy, 3 chorych amantadynę, a 1 chory biperyden (3 chorych otrzymywało 2 lub 3 z ww. leków).

W badaniu *Burke 1982* spośród 19 i 11 chorych otrzymujących TBZ lub BSC, na podstawie dostępnych danych jednostkowych, zidentyfikowano 11 chorych otrzymujących TBZ oraz 3 chorych otrzymujących BSC, których nie należy traktować jak grupy zależnej – tj. nie otrzymywali w czasie analizowanego w badaniu okresu obserwacji drugiej z porównywanych w analizie interwencji.

W części z badań oprócz badanej interwencji chorzy mogli otrzymywać inne terapie (w tym kontynuowane było stosowanie LPP u niektórych chorych w badaniach *Miguel 2017*, *Kang 1986*, *Burke 1982* i *Burke 1989*). W badaniach *Kenney 2007*, *Paleacu 2004*, *Stacy 1993* oraz *Jankovic 1988* nie podano informacji na temat ewentualnego leczenia dodatkowego.

Okres obserwacji w badaniach był stosunkowo długi i zróżnicowany pomiędzy poszczególnymi badaniami – wynosił od około 16-21 miesięcy w badaniu *Jankovic 1988* do około 40 miesięcy w badaniach *Miguel 2017* i *Burke 1982*. Jedynie w badaniu *Kang 1986* nie podano informacji na temat długości obserwacji ani czasu leczenia TBZ.

Do badań włączano chorych z dyskinezą późną (badanie *Stacy 1993*), dystonią późną (badania *Kang 1986* oraz *Burke 1982*) lub akatyzją późną (badanie *Burke 1989*). W badaniach *Miguel 2017*, *Kenney 2007*, *Paleacu 2004*, *Jankovic 1997* oraz *Jankovic 1988* włączano chorych z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, z których analizie poddano chorych z populacji docelowej (dyskineza późna, akatyzja późna, dystonia późna). Liczebność chorych w badaniach była zróżnicowana, a w ramach niniejszej analizy oceniano grupy obejmujące od 11 do 149 chorych.

Większość z badań była przeprowadzona w jednym ośrodku, z wyjątkiem badania *Burke 1989* (badanie dwuośrodkowe) oraz badania *Paleacu 2004* (badanie wieloośrodkowe). W badaniu *Burke 1982* nie podano informacji na temat liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie.

### Ocena biorównoważności

Dodatkowo, do analizy włączono dokument rejestracyjny MHRA z 2016 roku, zawierający wyniki badania oceniającego biorównoważność tetrabenazyny (produkt Tardiben®) z produktem Xenazine® (badanie *CPA 280-06*). Badanie to było randomizowane,

skrzyżowane, dwuokresowe i dwusekwencyjne. Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Podejście do testowanej hipotezy miało na celu wykazanie równoważności badanych interwencji (*equivalence*). Z uwagi na brak publikacji i ograniczone dane na temat przeprowadzenia tego badania, odstąpiono od oceny w skali Jadad. Jak wynika z opisu badania w dokumencie rejestracyjnym MHRA z 2016 roku, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA z 2010 roku [4] odnoszącymi się do prawidłowego przeprowadzania badań oceniających biorównoważność leków względem siebie.

Okres, w którym chorzy brali udział w badaniu składał się z okresów przyjmowania pojedynczych dawek tetrabenazyny, po których przez 72 godziny dokonywano pomiarów parametrów farmakokinetycznych. Podczas zmiany leczenia na kolejne dawki zachowano 12-dniowy okres wmywania. W badaniu chorym podawano pojedyncze dawki leku Tardiben® oraz leku Xenazine®. Lek Dystardis® został zarejestrowany jako produkt generyczny dla produktu Xenazine®. Procedura rejestracji została przeprowadzona z Wielką Brytanią jako krajem referencyjnym, w którym lek zarejestrowany jest pod nazwą handlową Tardiben®.

Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku na zdrowych, dorosłych osobach będących na czczo.

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań włączonych do analizy.

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

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
<b>Badania eksperymentalne</b>							
<i>Kertesz 2015</i>	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 5/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)	6 tyg. (okres leczenia wynosił do 6 tyg.) tj. 1,4 mies.	Chorzy $\geq 65$ lat z drżeniem późnym o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	N=10 (chorzy, dla których podano wyniki)	TBZ w początkowej dawce 12,5 mg, 2 razy/dobę (25 mg/dobę), następnie dawkę zwiększano do osiągnięcia najwyższej skuteczności lub maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 75 mg, 2 razy/dobę. Średnia dawka: 57,5 mg/dobę (SD: 37,3).  <b>Leczenie dodatkowe:</b> U części chorych stosowano inne leki, tj. paliperidon, valproal, fluwoksamina + terapia elektrowstrząsowa, olanzapina, aripiprazol, flufenazyna lub amisulpiryd + karbamazepina.	
<i>Ondo 1999</i>	Eksperymentalne, randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, jednoramienne, z analizą danych przed i po leczeniu, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 5/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych) Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak podwójnego	Średni okres leczenia (SD): 20,3 (10,4) tyg. tj. 4,7 (2,4) mies.	Dorośli chorzy z dyskinezą późną o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.	N=20	TBZ w początkowej dawce 12,5 mg, 2 razy/dobę (25 mg/dobę), następnie dawkę zwiększano w odstępach cotygodniowych do osiągnięcia najwyższej skuteczności lub maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 50 mg, 3 razy/dobę (150 mg/dobę). Średnia dawka: 57,9 mg/dobę (SD: 22,8).  <b>Leczenie dodatkowe:</b> Niedopuszczalne było przyjmowanie innych leków stosowanych w leczeniu dyskinezy późnej.	



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
		zaślepienia oraz jego opisu)					
<b>Watson 1988</b>	Eksperymentalne, typu seria przypadków, z analizą danych przed i po leczeniu, z zaślepieniem osób oceniających wyniki, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVA Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (badanie jednośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno)	>4 lata tj. >48 mies.	Dorośli chorzy z dyskinezą późną.	N=23	TBZ w początkowej dawce 12,5 mg, 3 razy/dobę, następnie dawkę zwiększano do osiągnięcia najwyższej skuteczności. Maksymalnie stosowano dawkę 50 mg, 4 razy/dobę. Średnia dawka: 91,3 mg/dobę (zakres: 37,5; 150).	
						<b>Leczenie dodatkowe:</b> W czasie trwania badania kontynuowano stosowanie leków przeciwpsychotycznych, pomimo iż doprowadziły do powstania objawów dyskinezy późnej.	
<b>Jankovic 1982</b>	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, skrzyżowane (ang. <i>cross-over</i> ), dwuśrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej	Jadad: 3/5 (brak opisu utraty chorych, brak opisu metody randomizacji)	12 tyg. (6 tyg. TBZ + 6 tyg. PLC) tj. 1,4 + 1,4 mies.	Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dyskinezą późną. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną)</u>	Chorzy ogółem: N=20 <u>Dyskineza późna:</u> N=4	TBZ w początkowej dawce 25 mg, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 200 mg/dobę (u chorych z dyskinezą późną – ostateczna dawka: 200 mg/dobę).	PLC podawane w analogiczny sposób jak TBZ.
						<b>Leczenie dodatkowe:</b> b/d <sup>12</sup> .	

<sup>12</sup> brak danych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
	hipotezy: <i>superiority</i>						
<i>Asher 1981</i>	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, skrzyżowane (ang. <i>cross-over</i> ), jednośrodkowe  Klasyfikacja AOTMiT: IIA  Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5 (brak opisu utraty chorych, brak opisu metody randomizacji)	6 tyg. (3 tyg. TBZ + 3 tyg. PLC) tj. 0,7 + 0,7 mies.	Dorośli chorzy z zaburzeniami motorycznymi, w tym z dyskinezą późną.  (w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną)	Chorzy ogółem: N=26 <u>Dyskineza późna:</u> N=10	TBZ w początkowej dawce 25 mg, 2 razy/dobę, następnie dawkę zwiększono o 25 mg co 3 dni do osiągnięcia najwyższej skuteczności lub maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 200 mg/dobę (średnia dawka: 175 mg/dobę).	PLC podawane w analogiczny sposób jak TBZ.
						<b>Leczenie dodatkowe:</b> 5 (50,0%) z 10 chorych z dyskinezą późną kontynuowało stosowanie LPP przepisanych przed jego rozpoczęciem.	
<i>Kazamatsuri 1973</i>	Eksperymentalne, randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, dwuramiennie (sekwencyjne dla porównania z PLC), z analizą danych przed i po leczeniu, jednośrodkowe  Klasyfikacja AOTMiT: IIA  Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, pojedyncze zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia)	Czas trwania poszczególnych etapów badania: Etap I – PLC: 4 tyg.; Etap II – TBZ (lub haloperidol): 18 tyg. tj. 4,2 mies.; Etap III – PLC: 4 tyg.	Dorośli chorzy z dyskinezą późną.	Chorzy ogółem: N=13 <u>Chorzy otrzymujący TBZ:</u> N=6	<b>I etap – PLC (4 tyg.)</b> Stosowanie LPP było zabronione. Dozwolona kontynuacja stosowania innych leków tj. leków przeciwdrgawkowych lub przeciwcukrzycowych. <b>II etap – TBZ lub haloperidol (18 tyg.):</b> (w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych otrzymujących TBZ) TBZ w początkowej dawce 100 mg/dobę (14 tyg.), w dawce 200 mg/dobę (od 15. tyg.). <b>III etap – PLC (4 tyg.)</b>	
<i>Kazamatsuri</i>	Eksperymentalne,	Skala NICE: 7/8	Czas trwania	Dorośli chorzy z	N=24	<b>I etap początkowy (4 tyg.):</b>	



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
1972	z zaślepioną oceną wyników, sekwencyjne, jednoramienne, z analizą danych przed i po leczeniu, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	(badanie jednoośrodkowe)	poszczególnych etapów badania: Etap I: 4 tyg.; Etap II – PLC: 4 tyg.; Etap III – TBZ: 6 tyg. tj. 1,4 mies.; Etap IV – PLC: 4 tyg.	dyskinezą późną.		Identyczne leczenie jak przed włączeniem do badania: 14 (58,3%) chorych otrzymywało LPP (fenotiazyna lub butyrofenon), 10 (41,7%) chorych nie otrzymywało leków z tej grupy. U 5 (20,8%) chorych stosowano leki przeciwparkinsonowe (benzatropina, triheksyfenidyl); <b>II etap – PLC (4 tyg.)</b> Stosowanie LPP było zabronione. Dozwolona kontynuacja stosowania innych leków tj. leków przeciwdrgawkowych lub przeciwcukrzycowych. <b>III etap – TBZ (6 tyg.):</b> TBZ w początkowej dawce 50 mg/dobę (2 tyg.), w dawce 100 mg/dobę (kolejne 2 tyg.), w dawce 100 mg/dobę lub 150 mg/dobę (ostatnie 2 tyg.). TBZ w dawce 150 mg/dobę podawano wyłącznie chorym, z brakiem odpowiedzi na dawkę 100 mg/dobę – 9 (37,5%) chorych). <b>IV etap – PLC (4 tyg.)</b>	
<b>Badania obserwacyjne</b>							
Miguel 2017	Retrospektywne, obserwacyjne, analiza danych z rejestru, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (badanie jednoośrodkowe)	Mediana OBS (zakres): <u>Dyskineza późna:</u> 40 (1; 144) mies.	Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dyskinezą późną. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną)</u>	Chorzy ogółem: N=108 <u>Dyskineza późna:</u> N=35	TBZ w początkowej dawce – mediana: 12,5 (6,25; 50) mg/dobę. Maksymalna dawka TBZ, mediana: 37,5 (6,25; 75) mg/dobę. <b>Leczenie dodatkowe – dyskineza późna:</b> Przyjmowało 4 (11,4%) chorych <sup>^^</sup> : neuroleptyki – 2 (5,7%) oraz toksyna botulinowa – 1 (2,9%).	
Kenney 2007	Retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, długoterminowa	Skala NICE: 6/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji)	Średnia okresu leczenia (zakres): <u>Dyskineza późna:</u>	Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w	Chorzy ogółem: N=448 <sup>^^^</sup> <u>Dyskineza późna:</u>	TBZ w początkowej dawce 25 mg na dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 150-200 mg/dobę.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
	obserwacja chorych, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	czy chorych do badania włączano kolejno)	2,5 (0,3; 11,3) lat tj. <u>30 (3,6; 135,6) mies.</u>	tym z dyskinezą późną. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną)</u>	N=149	Średnia dawka podczas ostatniej wizyty dla wszystkich chorych z badania: 60,4 (SD: 35,7) mg/dobę.  <b>Leczenie dodatkowe:</b> b/d.	
<i>Paleacu 2004</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno)	Średni OBS: 22 mies.	Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dyskinezą późną i akatyzją późną. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną i akatyzją późną)</u>	Chorzy ogółem: N=118 <u>Dyskineza późna:</u> N=17 <u>Dyskineza późna + akatyzja późna:</u> N=21	TBZ w początkowej dawce 12,5 mg 2 razy/dobę, następnie dawkę zwiększano cotygodniowo o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 150 mg/dobę. Średnia dawka: 76,2 (SD: 38,4) mg/dobę.  <b>Leczenie dodatkowe:</b> b/d.	
<i>Jankovic 1997</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8 (badanie jednośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno)	Średnia (zakres) okresu leczenia wynosiła: <u>Dyskineza późna:</u> 35,41 (0,3; 171) mies. <u>Dystonia późna:</u> 32,19 (0,75; 180) mies.	Dorośli chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dyskinezą późną i dystonią późną. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną i dystonią późną)</u>	Chorzy ogółem: N=400 <u>Dyskineza późna:</u> N=93 <u>Dystonia późna:</u> N=82	TBZ w początkowej dawce 25 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 100 mg/dobę. Średnia maksymalna dawka dobową: <u>Dyskineza późna:</u> 96,91 (SD: 62,01) mg/dobę; <u>Dystonia późna:</u> 125,15 (SD: 72,85) mg/dobę.  <b>Leczenie dodatkowe:</b> Chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające.	
<i>Stacy 1993</i>	Retrospektywne,	Skala NICE: 7/8	Średnia (SD) okresu	<u>Badanie A:</u>	<u>Badanie A:</u>	TBZ podawana co najmniej 6 tygodni po	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
	obserwacyjne, jednoośrodkowe, składające się z 2 części: Badanie A oraz Badanie B <sup>Λ</sup> . Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	(badanie jednoośrodkowe)	leczenia: <b>Badanie A:</b> <u>Dyskineza późna ze współwystępowaniem stereotypii:</u> 30,3 (31,0) mies.; <u>Dyskineza późna ze współwystępowaniem dystonii:</u> 25,6 (28,3) mies.	Dorośli chorzy z dyskinezą późną	N=100	przerwaniu stosowania leków przeciwpsychotycznych. Nie podano informacji na temat dawkowania, jednakże biorąc pod uwagę charakter obserwacyjnego badania oraz dopuszczalny szeroki zakres dawkowania TBZ, można przyjąć, iż stosowane u chorych dawki nie wykraczały poza zalecane.  <b>Leczenie dodatkowe:</b> b/d.	
<i>Burke 1989</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, analiza danych z rejestru kart chorych, dwuośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS (ocena badań kohortowych): Dobór próby:****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.	Średni OBS (zakres) dla 48 chorych: 2,3 lata (0,1; 8) tj. 27,6 (1,2; 96) mies.	Dorośli chorzy z akatyzją późną.	Chorzy ogółem: N=52 <u>Chorzy otrzymujący TBZ:</u> N=12	TBZ – średnia dawka: 175 mg/dobę. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych otrzymujących TBZ)</u>  <b>Leczenie dodatkowe</b> (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 dodatkowy lek): U części chorych stosowano inne leki, tj. rezerpina, opioidy (porpoksyfen, acetaminofen, kodeina, metadon), klonidyna, propranolol, fenoksybenzamina, lorazepam.	
<i>Janković 1988</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, długoterminowa obserwacja chorych, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (badanie jednoośrodkowe)	Średnia (zakres) okresu leczenia wynosiła: <u>Dyskineza późna:</u> 21,1 (0,12; 79) mies. <u>Dystonia późna:</u> 15,7 (0,75; 57) mies.	Chorzy z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, w tym z dyskinezą późną i dystonią późną. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną i dystonią późną)</u>	Chorzy ogółem: N=217 <u>Dyskineza późna:</u> N=44 <u>Dystonia późna:</u> N=15	TBZ w początkowej dawce 25 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 100 mg/dobę. Średnia maksymalna dawka dobową: <u>Dyskineza późna:</u> 97,4 (zakres: 25; 200) mg/dobę; <u>Dystonia późna:</u> 155,4 (zakres: 75; 250) mg/dobę.  <b>Leczenie dodatkowe:</b> b/d.	
<i>Kang 1986</i>	Retrospektywne,	Skala NOS	b/d	Chorzy z dystonią	Chorzy ogółem:	TBZ – średnia dawka: 174	BSC: klonazepam

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
	obserwacyjne, analiza danych z rejestru kart chorych, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	(ocena badań kohortowych): Dobór próby:****; Porównywalność: **, Punkt końcowy: ** (brak danych na temat okresu obserwacji).		późną.	N=67 <u>Chorzy otrzymujący TBZ:</u> N=21 <u>Chorzy otrzymujący BSC:</u> N=12	mg/dobę (zakres: 12,5; 250) w monoterapii lub w skojarzeniu.  <b>Leczenie dodatkowe</b> (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 dodatkowy lek): U części chorych stosowano inne leki, tj. LPP, rezerpina, leki antycholinergiczne, benzodiazepiny, baklofen, propranolol, lewodopa, karbidopa, amantadyna, karbamazepina, kwas walproinowy, deanol acetamidobenzanu. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych otrzymujących TBZ lub BSC – klonazepam, kwas walproinowy, amantadyna)</u>	(10 chorych) oraz kwas walproinowy, amantadyna (po 1 chorym).
<i>Burke 1982</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, analiza danych z rejestru kart chorych z historyczną grupą kontrolną <sup>#</sup> , Liczby ośrodków: b/d Klasyfikacja AOTMiT: IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS (ocena badań kohortowych): Dobór próby:***, Porównywalność: *, Punkt końcowy: ***.	Chorzy leczeni TBZ: Średnia (zakres): 3,3 lata (0,83; 11) tj. 39,6 (9,96; 132) mies. Chorzy leczeni BSC: Średnia (zakres): 3,4 lata (0,83; 6) tj. 40,8 (10,0; 72) mies.	Chorzy z dystonią późną.	Chorzy ogółem: N=42 <u>Chorzy otrzymujący TBZ:</u> N=19 <sup>@</sup> <u>Chorzy otrzymujący BSC:</u> N=11 <sup>@</sup>	TBZ – nie podano informacji na temat dawkowania, jednakże biorąc pod uwagę charakter obserwacyjny badania oraz dopuszczalny szeroki zakres dawkowania TBZ, można przyjąć, iż stosowane u chorych dawki nie wykraczały poza zalecane.  <b>Leczenie dodatkowe</b> (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 dodatkowy lek) – u chorych stosowano wiele innych leków. Terapię lekami przeciwpsychotycznymi przerwało 13 (68,4%) z 19 chorych otrzymujących TBZ oraz 6 (54,5%) chorych z grupy BSC. <u>(w niniejszej analizie oceniano wyłącznie chorych otrzymujących TBZ lub BSC – klonazepam, kwas walproinowy, amantadyna, biperyden)</u>	BSC: klonazepam (N=7), kwas walproinowy (N=5) amantadyna (N=3), biperyden (N=1).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
<b>Ocena biorównoważności</b>							
CPA 280-06 <sup>###</sup>	Badanie randomizowane, otwarte, skrzyżowane (typu <i>cross-over</i> ), pojedynczej dawki, dwuokresowe, dwusekwencyjne, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>equivalence</i>	Jadad: z uwagi na ograniczony dostęp do informacji na temat metodyki badania, odstąpiono od oceny w skali Jadad	72 godziny (pomiar parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki leku)	Osoby dorosłe, zdrowe, na czczo	b/d	<b>Interwencja badana:</b> TBZ (produkt generyczny) w postaci tabletki podawanej doustnie w dawce 25 mg. <b>Interwencja referencyjna:</b> TBZ (Xenazine®, Lundbeck UK LLP) w postaci tabletki podawanej doustnie w dawce 25 mg. Podczas zmiany leczenia na kolejne dawki zachowano 12-dniowy okres wymywania.	

<sup>^</sup>do analizy nie włączono części B badania, w której przeprowadzono zaślepioną analizę nagrań wideo 76 chorych z różnorodnymi zaburzeniami hiperkinetycznymi w celu skategoryzowania zaburzeń na podstawie nagrań względem rozpoznania na podstawie etiologii oraz fenomenologii

<sup>^^</sup>prawdopodobnie w publikacji podano błędne informacje na temat leczenia wspomagającego stosowanego w grupach chorych z dyskinezą późną – poszczególne leki nie dają sumarycznej liczby równej wartości podanej w publikacji

<sup>^^^</sup>dane demograficzne podane w publikacji dla łącznie 490 chorych, natomiast w badaniu ostatecznie analizowano grupę 448 chorych – nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

<sup>#</sup>do analizy nie włączono opisu 15 przypadków pochodzących z literatury – chorzy nie przyjmowali TBZ; z kolei uwzględniając kryterium metodyki nie włączono do analizy szczegółowego opisu dwóch przypadków; wyniki z badania porównujące TBZ z BSC pochodziły z jednej kohorty, tj. chorzy TBZ i BSC stanowili grupy zależne

<sup>###</sup>jak wynika z opisu badania w dokumencie rejestracyjnym MHRA z 2016 roku, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA z 2010 roku [4] odnoszącymi się do prawidłowego przeprowadzania badań oceniających biorównoważność leków względem siebie

<sup>@</sup> 11 chorych otrzymujących TBZ i 3 chorych otrzymujących BSC nie stanowiło dla siebie grupy zależnej

### 3.7.2. Punkty końcowe

Oceniano wszystkie punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tetrabenazyny w populacji docelowej. Oceniano również biorównoważność leku generycznego, którym jest produkt Dystardis®, względem leku referencyjnego (produkt Xenazine®).

W przypadku danych z badań odczytywanych z wykresów, wykorzystywano wyłącznie dane dla najdłuższych okresów obserwacji i gdy dane te nie były podane w publikacji w innej formie.

#### Ocena biorównoważności:

Lek Dystardis® został zarejestrowany jako produkt generyczny dla leku Xenazine®. W badaniu CPA 280-06 w ramach oceny biorównoważności generycznego produktu leczniczego względem produktu referencyjnego (oryginalnego) oceniano następujące punkty końcowe, na podstawie których, wg EMA [6], jest możliwe stwierdzenie biorównoważności leków generycznych:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności,  $AUC_{\infty}$ );
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego,  $AUC_t$ );
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi ( $C_{max}$ ).

#### Ocena skuteczności:

Ponadto, w celu wykazania skuteczności TBZ w populacji chorych z dyskinezą późną, oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie:
  - ⊗ ocena w skali AIMS;
  - ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (nasilenia objawów) – na podstawie m.in. skali oceny globalnych zmian w ocenie badacza (CGIC, ang. *Clinical Global Impression of Change Scale*), oceny objawów drżenia późnego (TS, ang. *Tremor Scale*) oraz indywidualnie przyjętych skali i obserwacji chorych w poszczególnych badaniach;

- 
- ⊕ ocena powracania objawów pozapiramidowych;

### **Ocena profilu bezpieczeństwa:**

W ramach włączonych do analizy badań oceniano częstość występowania: działań niepożądanych i zdarzeń niepożądanych. Oceniano także objawy depresyjne za pomocą geriatrycznej skali oceny depresji (GDS, ang. *Geriatric Depression Scale*).



**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Ocena biorównoważności</b>				
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności) ( $AUC_{\infty}$ )	<i>CPA 280-06</i>	<p>Podstawowe parametry farmakokinetyczne – stałe szybkości zmiany stężenia substancji.</p> <p>Oceny biorównoważności dokonano na podstawie analizy stosunku średnich geometrycznych parametrów <math>AUC_{\infty}</math>, <math>AUC_t</math> oraz <math>C_{max}</math>.</p>	<p>Im wartości parametru badanego leku są bardziej zbliżone względem leku referencyjnego, tym wyniki silniej świadczą o biorównoważności analizowanych preparatów.</p> <p>W tym celu przyjęto granice 95% CI równe 80-125.</p>	Nie dotyczy
Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego mierzalnego) ( $AUC_t$ )				
Maksymalne stężenie leku we krwi ( $C_{max}$ )				
<b>Ocena skuteczności</b>				
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
<i>Kertes 2015</i>	<p style="text-align: center;"><b>Skala AIMS</b></p> <p>Skala AIMS składała się z 12 pytań. Pytania od 1 do 10 oceniano w zakresie od 0 do 4, natomiast na pytanie 11 i 12 udzielano odpowiedzi TAK/NIE. Autorzy badania odwołują się do skali AIMS opisanej w publikacji <i>Munetz 1988</i> [14].</p> <p>Oceny dokonywano przed rozpoczęciem badania oraz na koniec badania.</p>		<p>Niższy wynik w skali AIMS świadczy o większej skuteczności leczenia.</p> <p>Wynik w skali AIMS &lt;5 pkt świadczy o łagodnej postaci dyskinezy, wyniki 6-12 pkt o umiarkowanej, a &gt;13 o ciężkiej postaci</p>	<p>Wynik w skali AIMS prawdopodobnie jest istotnym klinicznym punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby. Autorzy przeglądu systematycznego włączonego do niniejszej analizy – <i>Chen 2012</i>, wskazują, iż w badaniu <i>Ondo 1999</i> wyniki uzyskane m.in. na podstawie skali AIMS są istotne klinicznie.</p>
<i>Ondo 1999</i>	<p style="text-align: center;"><b>Skala AIMS</b></p> <p>Ocena w skali AIMS wykonywana przez jednego badacza na podstawie nagrań wideo przed oraz po terapii TBZ. Chorych obserwowano podczas siedzenia (pełna sylwetka, zbliżenie twarzy), podczas rozmowy, z ramionami wyciągniętymi do</p>			



	<p>przodu oraz podczas chodu.</p> <p>Pytania 1-7 dotyczące oceny ruchów mimowolnych oceniał inny niezależny, zaślepiiony badacz. Nagrania audio nie były dozwolone z uwagi na ryzyko odślepienia w przypadku analizy kilku chorych.</p> <p>Osobno oceniano punkty uzyskane na podstawie pytań 1-7 (ocena ruchów mimowolnych) oraz punkty uzyskane na podstawie pytań 8-10 (ocena ogólna). Autorzy badania odwołują się do skali AIMS opisanej w publikacji <i>Guy 1976</i> [9].</p>	<p>dyskinezy.</p> <p>Szczegółowy opis skali AIMS zaprezentowano w dokumencie APD [5].</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<i>Kertesz 2015</i>	<p><b>Skala oceny globalnych zmian w ocenie badacza (CGIC)</b></p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <p>1 – bardzo duża poprawa; 2 – duża poprawa; 3 – niewielka poprawa; 4 – brak zmian; 5 – niewielkie pogorszenie; 6 – znaczne pogorszenie; 7 – bardzo duże pogorszenie.</p> <p>Oceny dokonywano przed rozpoczęciem badania oraz na koniec badania.</p>	<p>Niższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p> <p>W publikacji dotyczącej osób z chorobą Alzheimera odnaleziono informację, iż skala CGIC została zaprojektowana tak, by wykrywać istotną klinicznie zmianę, należy więc uznać, iż każda zmiana zaobserwowana przy wykorzystaniu tej skali jest klinicznie istotna [16].</p>
<i>Paleacu 2004</i>	<p><b>Skala CGIC</b></p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <p>-3 – znaczne pogorszenie; -2 – umiarkowane pogorszenie; -1 – łagodne pogorszenie; 0 – brak zmian; 1 – łagodna poprawa; 2 – umiarkowana poprawa; 3 – znaczna poprawa.</p>	<p>Wyższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	
<i>Kertesz 2015</i>	<p><b>Skala oceny drżeń (TS)</b></p> <p>Ocena nasilenia objawów drżenia późnego:</p> <p>0 – brak objawów (brak drżenia lub nieprawidłowości w pisaniu, 1 – łagodne, nieczęste objawy (łagodne drżenie, pisanie i rysowanie spirali utrudnione w niewielkim stopniu); 2 – umiarkowane, uciążliwe dla większości chorych (pisanie i rysowanie spirali z umiarkowanie utrudnione); 3 – ciężkie (pisanie i rysowanie spirali znacząco utrudnione, utrudnione wykonywanie codziennych aktywności, tj. spożywanie napojów); 4 – znaczące (wpływające na większość codziennych aktywności).</p> <p>Oceny dokonywano przed rozpoczęciem badania oraz na koniec badania.</p>	<p>Niższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Wynik w skali TS prawdopodobnie jest istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<i>Jankovic 1982</i>	<p><b>Skala oceny ruchów mimowolnych</b></p> <p>Przed rozpoczęciem badania oraz po każdym jego etapie obserwowano chorego przez 30 minut. Na podstawie obserwacji oceniano zaburzenia motoryczne wg skali. W trakcie hospitalizacji chorych oraz podczas poszczególnych pomiarów, osoby bliskie, pielęgniarki oraz badacze komentowali stan chorego.</p> <p>Skala składała się z 4 części dotyczących objawów obejmujących różne partie ciała:</p>	<p>Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Wynik w skali oceny ruchów mimowolnych prawdopodobnie jest istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką</p>

	<p>hiperkinezje ustno-językowo-twarzowe, hiperkiniezy kończyn górnych, hiperkiniezy karku i tułowia, hiperkiniezy kończyn dolnych. Objawy oceniano od 0 do 4 punktów, w zależności od nasilenia:</p> <p>0 – brak objawów; 1 – objawy o łagodnym nasileniu, trudne do zaobserwowania; 2 – objawy o umiarkowanym nasileniu, zdecydowanie widoczne jednakże nie wpływające na funkcjonowanie chorego; 3 – objawy o ciężkim nasileniu, wpływające na funkcjonowanie chorego; 4 – objawy o bardzo ciężkim nasileniu, powodujące niezdolność do pracy.</p>		<p>zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<i>Watson 1988</i>	<p><b>Skala oceny ruchów mimowolnych</b></p> <p>Oceny ruchów mimowolnych dokonywano na podstawie analizy nagrań wideo przed oraz podczas stosowanego leczenia w 5 punktowej skali: 0 – brak objawów; 1 – objawy o minimalnym nasileniu (może być oceniane jako na granicy prawidłowych ruchów); 2 – objawy o łagodnym nasileniu; 3 – objawy o umiarkowanym nasileniu; 4 – objawy o ciężkim nasileniu.</p>	<p>Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Wynik w skali oceny ruchów mimowolnych prawdopodobnie jest istotnym klinicznie punktem końcowym z uwagi na ocenę istotnych klinicznie objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<i>Miguel 2017</i>	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów, jako całkowita poprawa (brak objawów), częściowa poprawa (z utrzymującymi się objawami), niewielka poprawa lub brak poprawy (brak odpowiedzi na leczenie) lub jako pogorszenie w nasileniu objawów.</p>	<p>Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
<i>Ondo 1999</i>	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów, jako znaczna poprawa umiarkowana poprawa, łagodna poprawa lub brak poprawy.</p>	<p>Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

<i>Kenney 2007</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów i funkcjonowania:	Ocena przez 1 z dwóch klinicystów w odstępach co 3 do 6 miesięcy.	Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.	Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia.  Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<i>Jankovic 1997</i>	1 – znaczna redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, doskonała poprawa w funkcjonowaniu; 2 – umiarkowana redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, bardzo dobra poprawa w funkcjonowaniu;	Odpowiedź na leczenie oceniano w czasie pierwszej wizyty w okresie obserwacji – wizyta inicjująca oraz podczas ostatniej wizyty chorego. Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego oraz badaczy.		
<i>Jankovic 1988</i>	3 – umiarkowana poprawa w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, łagodna poprawa w funkcjonowaniu lub brak poprawy; 4 – niewielka redukcja lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu; 5 – pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu.	Poprawę w funkcjonowaniu oceniano poprzez zdolność do wykonywania codziennych aktywności, tj. ubieranie się, jedzenie, pisanie i dbanie o higienę. Ocena ogólna opierała się o opinię chorego, bliskich oraz personelu medycznego. Nagrania wideo służyły do oceny niektórych chorych, przebywających w domu.		
<i>Stacy 1993</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów oraz funkcjonowania na podstawie 5-punktowej skali: 0 – brak poprawy; 1 – łagodna poprawa w nasileniu oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych; 2 – umiarkowana poprawa w nasileniu oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych, nie wpływające na funkcjonowanie chorego; 3 – umiarkowana poprawa w nasileniu oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych, z umiarkowanym wpływem na funkcjonowanie chorego; 4 – znacząca poprawa w nasileniu oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych.	Wyższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.		
<i>Burke 1989</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów jako: łagodna poprawa (1+), znacząca poprawa (2+) lub remisja (3+ – całkowita poprawa).  Remisja rozumiana jako nieprzerwana redukcja objawów przy braku konieczności kontynuowania terapii. Całkowita remisja definiowana jako wytłumienie objawów podczas kontynuowania terapii.	Wyższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.	Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia.  Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną	

			kliniicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<i>Kang 1986</i>	Odpowiedź na leczenie oceniana retrospektywnie na podstawie danych z kart medycznych chorych. Analizowano odpowiedź jedynie na terapię lekami ocenianymi w badaniu.		Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia.
<i>Burke 1982</i>	Oceniano uzyskanie poprawy w ocenie nasilenia objawów dystonii późnej podczas stosowanego leczenia. Remisja rozumiana jako nieprzerwana redukcja objawów przy braku konieczności kontynuowania terapii.	Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<i>Asher 1981</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów, jako znaczna poprawa umiarkowana poprawa lub łagodna poprawa. Poprawę stwierdzano wyłącznie gdy uzyskano poprawę względem oceny sprzed rozpoczęcia leczenia TBZ <b>oraz</b> względem PLC. W przypadku gdy poprawę stwierdzono jedynie względem PLC (bez przewagi względem oceny początkowej) lub odwrotnie, poprawę określano jako klinicznie nieistotną. Pogorszenie stwierdzano w przypadku odnotowania gorszego wyniku po zastosowaniu TBZ względem oceny sprzed rozpoczęcia leczenia TBZ <b>oraz</b> względem PLC. Ocena była wykonywana przez 2 obserwatorów.	Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.	Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<i>Kazamatsuri 1973</i>	Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie cotygodniowej analizy występowania objawów ustnej dyskinezy przez lekarza psychiatrę (opis przedstawiony w wierszu poniżej, dotyczącym częstości występowania ruchów dyskinetycznych). Oceny dokonywano w kategoriach poprawy w nasileniu objawów na podstawie procentowej skali redukcji objawów: Badanie <i>Kazamatsuri 1973</i> : 100% – całkowita poprawa (brak objawów); 50-99% – znaczna lub umiarkowana poprawa; 0-49% – łagodna lub niewielka poprawa lub jako pogorszenie. Badanie <i>Kazamatsuri 1972</i> : 100% – całkowita poprawa (brak objawów); 75-99% – znaczna poprawa; 50-74% – umiarkowana poprawa; 25-49% – łagodna poprawa; 0-24% redukcja lub pogorszenie.		Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
<i>Kazamatsuri 1972</i>		Wyższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.	
<i>Kazamatsuri 1973</i>	<b>Częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych</b>	Niższy wynik świadczył	Częstość występowania ustnych

<p><i>Kazamatsuri 1972</i></p>	<p>Oceniano na podstawie cotygodniowej analizy występowania objawów ustnej dyskinezy przez lekarza psychiatrę. W czasie 3 odrębnych 1-minutowych okresów czasu zliczano wszystkie ruchy obejmujące obszar ust, w tym m.in. żucie, lizanie, wydmuchiwanie powietrza, zaciskanie warg, zwijanie lub wysuwanie języka.</p> <p>Obliczano średnią/minutę z 3 minut wykonywania pomiarów.</p> <p>W badaniu <i>Kazamatsuri 1972</i> ilościowych pomiarów dokonywano w tym samym momencie dnia co tydzień przez opiekuna bez wiedzy chorego.</p> <p>W badaniu <i>Kazamatsuri 1973</i> pomiarów dokonywano co tydzień, przez pierwsze 4 tygodnie podawania aktywnej terapii, następnie co 2 tygodnie w pozostałych okresach badania.</p>	<p>o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>ruchów dyskinetycznych jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do nasilenia objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>	
<p><i>Burke 1989</i></p>	<p>Możliwość odstawienia terapii tetrabenazyną, rozumiana jako osiągnięcie efektu terapeutycznego.</p>	<p>Wyższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Możliwość odstawienia terapii jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do nasilenia objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>	
<p><b>Powracanie objawów pozapiramidowych</b></p>				
<p><i>Kazamatsuri 1973</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>Częstość powracania objawów pozapiramidowych</b></p> <p>Oceniano co 2 tygodnie na podstawie zmodyfikowanego kwestionariusza „<i>bilan extrapyramidal</i>” oraz co 6 tygodni na podstawie wyników Pielęgniarskiej Skali Obserwacji Pacjentów na Oddziale (NOSIE-30, ang. <i>The Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation</i>).</p> <p>Skala składa się z 30 pytań ocenianych od 0 (brak objawów) do 4 punktów (najbardziej intensywne objawy) [12].</p>	<p>Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Częstość powracania objawów pozapiramidowych jest istotnym klinicznie punktem końcowym ponieważ odnosi się bezpośrednio do nasilenia objawów choroby.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>	
<p><i>Kazamatsuri 1972</i></p>				
<p><b>Ocena bezpieczeństwa</b></p>				
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p><i>Asher 1981</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [10] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działania</p>	<p>Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane</p>
	<p><i>Jankovic 1982</i></p>			

	Ondo 1999	<p>zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane. Zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>W części z włączonych do analizy badań klinicznych przedstawiono profil bezpieczeństwa TBZ z uwzględnieniem związku z podawanym lekiem oraz stopnia nasilenia.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 – śmiertelny.</li> </ul>	<p>niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>ciężkie [10].</p>
	Jankovic 1997			
	Kang 1986			
	Kazamatsuri 1973			
	Kertesz 2015			
	Kenney 2007			
	Miguel 2017			
	Stacy 1993			
	Watson 1988			
	Burke 1982			

		<p><i>Miguel 2017:</i> Raportowano wszystkie objawy oraz symptomy czasowo związane ze stosowanym leczeniem. Na podstawie poznanego profilu bezpieczeństwa TBZ w badaniach klinicznych, działania klasyfikowano jako parkinsonizm, inne zaburzenia motoryczne, zaburzenia psychiczne oraz inne działania. Raportowano dawki TBZ, podczas stosowania których stwierdzono działanie niepożądane oraz czas do wystąpienia działania.</p>		
Ocena objawów depresyjnych	<i>Kertesz 2015</i>	<p><b>Geriatryczna skala oceny depresji (GDS)</b></p> <p>Objawy depresji oceniano za pomocą skróconej skali GDS składającej się z 15 pytań [7]. Oceny dokonywano na koniec badania.</p>	<p>Wyższy wynik w skali świadczy o silniejszych objawach depresji. Wynik 0-5 oznacza brak depresji. Wynik &gt;5 sugeruje występowanie depresji [2, 7, 22].</p>	<p>Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane ciężkie [10].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w skali GDS należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>



### 3.7.3. Ocena jakości badań (zalecenia GRADE oraz EMA)

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa oceniono według zaleceń GRADE [8].

**Jakość badań eksperymentalnych określono jako:**

- ⊕ jakość średnią:
  - ⊗ badanie *Ondo 1999* (jednoramienne, randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, analizą danych przed i po leczeniu, oceny skuteczności leczenia dokonywano wg zalecanej skali AIMS);
- ⊕ jakość niską:
  - ⊗ badanie *Jankovic 1982* (badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, skrzyżowane (ang. *cross-over*). W badaniu nie podano informacji na temat okresu wymywania – potencjalne ryzyko wystąpienia efektu *carry-over*. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano podgrupę 4 chorych z badania, stanowiących populację docelową);
  - ⊗ badanie *Asher 1981* (badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, skrzyżowane (ang. *cross-over*). W badaniu nie podano informacji na temat okresu wymywania – potencjalne ryzyko wystąpienia efektu *carry-over*. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano podgrupę 10 chorych z badania, stanowiących populację docelową);
  - ⊗ badanie *Kazamatsuri 1973* (badanie randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, jednakże nie podano informacji na temat ukrycia kodu randomizacji oraz metody zaślepienia. Ponadto, do niniejszej analizy włączono pojedyncze ramię w ramach którego oceny dokonano przed i po leczeniu (PLC->TBZ->PLC) na nielicznej grupie 6 chorych. Nie podano informacji na temat okresu wymywania pomiędzy poszczególnymi etapami badania);
  - ⊗ badanie *Kazamatsuri 1972* (badanie eksperymentalne z zaślepioną oceną wyników przed i po leczeniu, jednakże nie podano informacji na temat metody zaślepienia, jednoramienne, sekwencyjne (PLC->TBZ->PLC). Nie podano informacji na temat okresu wymywania pomiędzy poszczególnymi etapami badania);
- ⊕ jakość bardzo niską:
  - ⊗ badanie *Kertesz 2015* (badanie jednoramienne przeprowadzone na niewielkiej grupie 10 chorych);



- ⊗ badanie *Watson 1988* (seria przypadków).

**Jakość badań obserwacyjnych określono jako:**

- ⊗ jakość niska:
  - ⊗ badanie *Miguel 2017* (badanie jednoramienne z oceną danych z rejestru. Do niniejszej analizy włączono podgrupę chorych z badania. Ocenę podwyższono z uwagi na długi okres obserwacji chorych);
  - ⊗ badanie *Kenney 2007* (badanie jednoramienne o charakterze długookresowej obserwacji chorych. Do niniejszej analizy włączono podgrupę chorych z badania. Ocenę podwyższono z uwagi na długi okres obserwacji chorych oraz wysoką liczebność chorych z populacji docelowej);
- ⊗ jakość bardzo niska:
  - ⊗ badanie *Paleacu 2004* (badanie jednoramienne. Do niniejszej analizy włączono podgrupę chorych z badania. Ponadto, w badaniu raportowano znaczącą utratę chorych (35%), a autorzy publikacji dodatkowo wskazują, że do oceny skuteczności leczenia zastosowano niezwalidowane narzędzia. Co więcej, chorych oceniano w skali CGIC, której punktacja oraz interpretacja znacząco różniły się od powszechnie przyjętej – szczegółowy opis w rozdziale 3.7.2);
  - ⊗ badanie *Jankovic 1997* (badanie jednoramienne. Do niniejszej analizy włączono podgrupę chorych z badania. Ponadto, w badaniu raportowano znaczącą utratę chorych (55%));
  - ⊗ badanie *Stacy 1993* (do niniejszej analizy włączono jedynie część A badania – badanie jednoramienne. Ponadto, w badaniu nie podano dokładnych danych dotyczących stosowanej interwencji);
  - ⊗ badanie *Burke 1989* (badanie kohortowe z oceną danych z rejestru. Do niniejszej analizy włączono podgrupę 12 chorych z badania);
  - ⊗ badanie *Jankovic 1988* (badanie jednoramienne. Do niniejszej analizy włączono podgrupę chorych z badania. Ponadto, w badaniu nie przedstawiono danych na temat utraty chorych);
  - ⊗ badanie *Kang 1986* (badanie kohortowe z oceną danych z rejestru. Do niniejszej analizy włączono podgrupę 21 chorych otrzymujących TBZ oraz 12 chorych otrzymujących BSC);
  - ⊗ badanie *Burke 1982* (badanie kohortowe z oceną danych z rejestru. Do niniejszej analizy włączono podgrupę 19 chorych otrzymujących TBZ oraz 11

chorych otrzymujących BSC. Ponadto, grupę kontrolną w badaniu stanowili chorzy z innej kohorty niż grupa badana – historyczna grupa kontrolna).

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia, która w bezpośredni sposób wpływa na jakość życia chorych z dyskinezą późną.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa również została określona jako krytyczna.

Badanie *CPA 280-06* dotyczące analizy parametrów farmakokinetycznych w ramach oceny biorównoważności leków oceniano **na podstawie europejskich wytycznych EMA 2010 [6], dotyczących prawidłowego przeprowadzania badań oceniających biorównoważność leków.**

Według wytycznych *EMA 2010*, badanie to spełnia podstawowe kryteria dotyczące prawidłowego przeprowadzania badań biorównoważności leków: ocenę porównywanych leków przeprowadzono na jednej grupie chorych w badaniu typu sekwencyjnego. Okres wymywania między podaniem leku oryginalnego i generycznego wynosił 12 dni i uznano go za wystarczający, ponieważ okres półtrwania dla tetrabenazyny wynosi 1,9 godziny [19]. Badanie przeprowadzono na grupie zdrowych dorosłych osób. Ocenie poddano podstawowe parametry farmakokinetyczne ( $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ). Na podstawie dostępnych informacji, nie można było jednakże określić liczebności chorych. Niemniej jednak, badanie to zostało zaakceptowane przez MHRA i na jego podstawie wydano pozytywną decyzję rejestracyjną preparatu. Dlatego też najprawdopodobniej spełniało ono wszystkie najważniejsze kryteria zawarte w wytycznych opracowanych przez EMA.

Na podstawie powyższego, badanie to można uznać za badanie o wysokiej jakości, wiarygodne do wnioskowania o biorównoważności preparatów.

Szczegółowy opis wytycznych *EMA 2010* przedstawiono w rozdziale 7.8.

### 3.7.4. Ocena homogeniczności badań

Do analizy włączono 16 badań pierwotnych. Ocenę tetrabenazyny względem komparatora we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono zarówno z badań eksperymentalnych, jak i badań obserwacyjnych. Z uwagi na zróżnicowanie badań pod względem metodyki oraz ograniczoną ich jakość, wyniki zestawiono ze sobą bez względu na metodykę. Informacje

zawarte w niektórych publikacjach zawierały jedynie ograniczone dane dotyczące charakterystyki chorych oraz stosowanych interwencji. W związku z powyższym uznano, iż włączone badania pierwotne cechuje umiarkowana homogeniczność.

Przyjęto, iż chorzy z dyskinezą późną sami w sobie stanowią stosunkowo heterogeniczną grupę chorych, dlatego też głównym wskazaniem do leczenia TD, przy braku odpowiedniej, zwalidowanej skali do oceny ich nasilenia, jest indywidualna ocena chorego przez klinicystę. Prawie we wszystkich badaniach uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy (zidentyfikowano pojedyncze przypadki chorych niepełnoletnich), u których występowanie objawów TD wynikało ze stosowania LPP.

Tetrabenazyna w większości badań podawana była wg schematów polegających na stopniowym zwiększaniu dawki leku do uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki, wywołującej oczekiwany efekt terapeutyczny. Jedynie w badaniu *Kazamatsuri 1973* dawkowanie odbiegało od tego schematu, gdzie chorym podawano od początku wysokie dawki TBZ (100 mg/dobę).

Do ograniczeń homogeniczności badań należy zaliczyć zróżnicowanie ocenianych punktów końcowych pod względem stosowania wielu, niemożliwych do bezpośredniego porównania skal, a także różniące się między sobą okresy obserwacji.

Pomimo zidentyfikowanych różnic między badaniami, uznano, że w celu przedstawienia wiarygodnych danych klinicznych oceny TBZ względem komparatora we wnioskowanej populacji, najbardziej właściwe będzie zestawienie wszystkich wyników z odnalezionych badań, a ich interpretacja powinna być prowadzona z ostrożnością uwzględniającą zidentyfikowane rozbieżności. Wyniki zostaną przedstawione w formie zestawienia danych z poszczególnych badań – jakościowa synteza wyników.

### 3.7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (████████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [5] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;

- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9).

W poszczególnych badaniach długość okresów obserwacji podawano w tygodniach, miesiącach lub latach. W celu ujednoczenia danych w tabelach z wynikami, a tym samym ułatwienia interpretacji uzyskanych wyników, okresy obserwacji we wszystkich badaniach zaprezentowano w przeliczeniu na miesiące (chyba że z uwagi na charakter przedstawionych wyników, podano inaczej). Przyjęto, iż 1 rok składa się z 52 tygodni, a miesiąc składa się średnio z 30 dni.

Z uwagi na różnorodność badań, wynikającą m.in. z ich metodyki, długości okresu obserwacji, analizowanych podgrup oraz punktów końcowych ocenianych w zróżnicowanych narzędziach pomiarowych, wyniki z badań eksperymentalnych oraz badań obserwacyjnych zaprezentowano w tych samych rozdziałach. Metodykę każdego badania podano w tabelach razem z nazwą badania. Badania eksperymentalne oznaczono skrótem EKSP, a badania obserwacyjne skrótem OBSW. W każdej tabeli podano również informację o analizowanej populacji, ponieważ w badaniach uczestniczyli zarówno chorzy z dyskinezą późną ogółem, jak i podgrupy chorych z populacji docelowej, np. akatyzyja późna czy dystonia późna.

### 3.7.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do analizy przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8.

Poniżej oceniono ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, to jest nieprzypadkowych, powtarzających się wpływów (zafałszowań, ang. *bias*), które powodują zniekształcenie wyników badań i podważają jego rzetelność.

W niniejszej analizie ocenę wg zaleceń Cochrane wykonano dla badań randomizowanych, tj.: *Ondo 1999*, *Jankovic 1982*, *Asher 1981* oraz *Kazamatsuri 1973*. Celem wszystkich 4 opisywanych w niniejszym rozdziale badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TBZ. Należy jednak nadmienić, że z badania *Jankovic 1982* wykorzystano dane jedynie dla 4 z 20 chorych, ponieważ tylko tylu spełniało kryteria włączenia do analizy. Z badania *Asher 1981* analizowano 10 spośród 26 chorych włączonych do badania (pozostali nie spełnili kryteriów włączenia do analizy). Natomiast z badania *Kazamatsuri 1973* uwzględniono jedynie grupę

---

przyjmującą PLC -> TBZ -> PLC, z pominięciem grupy leczonej PLC -> haloperidol -> PLC. Cele ocenianych badań są więc względnie spójne z celem niniejszej analizy.

Ryzyko wystąpienia błędu selekcji było niskie lub nie było możliwe do określenia. W badaniu *Ondo 1999* ryzyko błędu związane z losowym przydziałem chorych do grupy oceniono na niskie, w pozostałych badaniach określenie tego ryzyka nie było możliwe. Z kolei kod randomizacji został utajniony w większości badań, co wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia błędu. Jedynie w badaniu *Kazamatsuri 1973* ryzyko to nie było możliwe do określenia z powodu braku informacji w tym zakresie.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji w badaniach *Jankovic 1982* i *Asher 1981* określono jako niskie. W pozostałych dwóch badaniach ryzyko to określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia chorych.

Z kolei w przypadku ryzyka błędu związanego z oceną punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia we wszystkich badaniach określono jako niskie. Jednakże w żadnym z badań badacze nie byli zaślepieni podczas oceny profilu bezpieczeństwa.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wykluczeniem było niskie w badaniach *Ondo 1999* i *Kazamatsuri 1973*. Wysokie ryzyko stwierdzono tylko w przypadku badania *Asher 1981* z powodu znacznej utraty chorych (>20%) bez podania przyczyny, przez co niemożliwe było określenie związku utraty chorych z ocenianymi punktami końcowymi. Takiego związku nie można było określić także w przypadku badania *Jankovic 1982*, ponieważ autorzy publikacji nie przedstawili utraty chorych z badania.

Ponadto, oceniono, że błąd związany z raportowaniem stanowi niskie ryzyko wystąpienia we wszystkich włączonych do analizy badaniach.

Dyskineza późna ma różny przebieg u poszczególnych chorych, a objawy oceniane są indywidualnie i w sposób subiektywny, dlatego analiza skuteczności leku w tej samej grupie chorych jest szczególnie istotna. Specyfika tej trudnej w precyzyjnym diagnozowaniu choroby (zwłaszcza w zakresie nasilenia objawów) wymusza więc metodykę badania, w której chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę lub analizowane grupy są krzyżowane. W opisywanej populacji taka konstrukcja badania jest więc uzasadniona, jednak żeby uniknąć ryzyka wystąpienia błędu systematycznego konieczne jest zastosowanie etapu wymycia, tak by nie dopuścić do wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*). Jedynie w badaniu *Ondo 1999* ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym zakresie określono jako niskie.

---

W badaniu tym co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem leczenia przerywano podawanie innych leków mogących wpływać na nasilenie objawów dyskinezy późnej u chorych. Ponadto, w czasie trwania badania niedopuszczalne było przyjmowanie innych leków stosowanych w leczeniu TD. W pozostałych badaniach nie zastosowano okresu wymycia lub nie podano informacji na ten temat, a stosowanie innych leków wpływających na TD nie było zabronione (lub brak informacji na ten temat). Warto nadmienić, że według danych literaturowych za okres wymycia wystarczający do uniknięcia efektu przeniesienia można uznać czas  $\geq 5$ -krotnie większy od okresu półtrwania leku [4]. Okres półtrwania TBZ to 1,9 godz. [45], można by więc przypuszczać, że wystarczający jest okres wymycia wynoszący około 10 godz. Teoretycznie więc w każdym badaniu taki okres wymycia mógł zostać zrealizowany, ponieważ zmiana interwencji następowała np. na drugi dzień. Jednakże w żadnym z badań nie podano informacji na temat godzinowego rozkładu podawania leków. Nie należy jednak pomijać faktu, że TBZ może mieć trwały wpływ na stan zdrowia chorych oraz tego, że w części badań chorzy mogli przyjmować także inne leki wpływające na TD. W związku z powyższym w pozostałych badaniach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym zakresie określono jako niemożliwe do określenia.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane – cz. 1**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Ondo 1999		Jankovic 1982	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Włączano wszystkich chorych z rozpoznaniem dyskinezy późnej z ośrodka.	Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody przydziału do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Tak Nagrania wideo oceniał odrębny badacz, niezaangażowany w postępowanie terapeutyczne u chorych. Oceny dokonywał na podstawie analizy obrazu – nagrania audio nie były dozwolone z uwagi na ryzyko odślepiania.	Niskie ryzyko błędu	Tak Nagrania wideo oceniane były przez grupę 6 certyfikowanych neurologów, którzy nie byli świadomi przypisanej choremu interwencji aż do momentu zakończenia badania.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie pojedynczo zaślepienie. Nagrania wideo oceniał odrębny badacz, niezaangażowany w postępowanie terapeutyczne u chorych. Chorzy nie byli zaślepieni.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem metody zaślepienia. Zaślepienie dotyczyło wszystkich punktów końcowych w skuteczności.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<b>Ocena skuteczności:</b> Nagrania wideo oceniał odrębny badacz, niezaangażowany w postępowanie terapeutyczne u chorych. Badacz nie wiedział czy ocenia nagranie przed czy po zastosowaniu leku.	Niskie ryzyko błędu	<b>Ocena skuteczności:</b> Badacze oceniający wyniki na podstawie nagrań wideo zostali zaślepieni.	Niskie ryzyko błędu
	<b>Ocena bezpieczeństwa:</b> Zaślepienie badaczy nie dotyczyło oceny bezpieczeństwa	Wysokie ryzyko błędu	<b>Ocena bezpieczeństwa:</b> Zaślepienie badaczy nie dotyczyło oceny bezpieczeństwa	Wysokie ryzyko błędu



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Ondo 1999		Jankovic 1982	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona w sposób wyczerpujący i była niewielka. Powód utraty nie miał związku z ocenianymi punktami końcowymi.	Niskie ryzyko błędu	b/d	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>				
Inne źródła błędów	Chorzy sami dla siebie stanowili kontrolę – analiza danych przed i po leczeniu. Metodyka badania jest uzasadniona m.in. ze względu na nieliczną populację chorych. Efekt przeniesienia nie mógł wystąpić – chorzy nie otrzymywali aktywnego leczenia przed TBZ.  ≥30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu przerywano podawanie innych leków mogących wpływać na nasilenie objawów TD. W czasie trwania badania niedopuszczalne było przyjmowanie innych leków stosowanych w leczeniu TD.	Niskie ryzyko błędu	Badanie skrzyżowane, kontrolowane PLC. Metodyka badania jest uzasadniona m.in. ze względu na nieliczną populację chorych. Efekt przeniesienia teoretycznie mógł wystąpić – nie podano informacji o okresie wymywania.  Tydzień przed rozpoczęciem badania przerywano stosowanie innych leków lub kontynuowano ich stosowanie w stałych, ustalonych dawkach przez cały czas trwania badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia



**Tabela 6.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane – cz. 2**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Asher 1981		Kazamatsuri 1973	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Brak opisu metody przydziału do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Brak opisu metody przydziału do grup.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Tak Wszystkim chorym podawano TBZ przez 3 tygodnie, następnie zmieniano leczenie na PLC. Nagrania podzielone na części poddano randomizacji przez technikę niezaangażowanego w badanie. Badacze nie byli świadomi kolejności ocenianych fragmentów nagrań wideo aż do momentu zakończenia oceny.	Niskie ryzyko błędu	b/d	Ryzyko niemożliwe do określenia
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem metody zaślepienia. Zaślepienie dotyczyło wszystkich punktów końcowych w skuteczności.	Niskie ryzyko błędu	Badanie pojedynczo zaślepienie. Ocena wyników przeprowadzana była przez zaślepionych lekarzy psychiatrów niezaangażowanych w proces leczenia i przez pielęgniarki.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać	<b>Ocena skuteczności:</b> Badacze oceniający wyniki na podstawie nagrań wideo zostali zaślepieni.	Niskie ryzyko błędu	<b>Ocena skuteczności:</b> Osoby oceniające wyniki zostały zaślepienie.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Asher 1981		Kazamatsuri 1973	
przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<b>Ocena bezpieczeństwa:</b> Zaślepienie badaczy nie dotyczyło oceny bezpieczeństwa	Wysokie ryzyko błędu	<b>Ocena bezpieczeństwa:</b> Zaślepienie badaczy nie dotyczyło oceny bezpieczeństwa	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Z badania utracono znaczną liczbę chorych (>20%), jednak spośród ocenianych w analizie chorych z TD utracono 17%. Nie podano przyczyny utraty chorych z badania.	Wysokie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona w sposób wyczerpujący i była niewielka. Powód utraty nie miał związku z ocenianymi punktami końcowymi.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>				
Inne źródła błędów	Badanie skrzyżowane, kontrolowane PLC. Metodyka badania jest uzasadniona m.in. ze względu na nieliczną populację chorych. Efekt przeniesienia teoretycznie mógł wystąpić – nie podano informacji o okresie wymywania. 50,0% chorych z TD w czasie trwania badania kontynuowało stosowanie LPP (ustalone, stabilne dawki) przepisanych przed jego rozpoczęciem.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Chorzy sami dla siebie stanowili kontrolę – analiza danych przed i po leczeniu. Metodyka badania jest uzasadniona m.in. ze względu na nieliczną populację chorych. Efekt przeniesienia teoretycznie mógł wystąpić np. po zmianie leczenia z TBZ na PLC – nie podano informacji o okresie wymywania. Stosowanie LPP oraz leków przeciwparkinsonowych było zabronione. Dozwolone natomiast było kontynuowanie stosowania innych leków tj. leków przeciwdrgawkowych lub diabetycznych.	Ryzyko niemożliwe do określenia

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Dla punktów końcowych mających na celu ocenę biorównoważności analizowano stosunek średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów dla parametrów tj.  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  oraz  $C_{max}$ . Zgodnie z europejskimi zaleceniami [6], aby uznać biorównoważność leków, stosunek średnich geometrycznych parametrów  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  oraz  $C_{max}$  powinien zawierać się w zakresie akceptacji 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, przy 90% przedziale ufności (CI, ang. *confidence interval*) – tzw. zasada wzajemności.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana średniej częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

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

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

Część badań została zaprojektowana tak, że porównawcza analiza między ocenianymi terapiami dotyczyła tych samych chorych, czyli grup zależnych (badania skrzyżowane oraz sekwencyjne, a także badania obserwacyjne kohortowe, z których autorzy niniejszej analizy wyłonili podgrupy chorych, które były między sobą zależne). W tych przypadkach dane dla TBZ i BSC lub PLC pochodziły więc z tej samej grupy chorych, czyli ocena różnicy pomiędzy grupami może być oparta jedynie na wynikach i wnioskach przedstawionych bezpośrednio w publikacji. Obliczenia parametrów względnych i/lub bezwzględnych oraz wskazanie istotnej statystycznie różnicy w sposób analogiczny jak dla grup niezależnych nie jest prawidłowym podejściem w przypadku braku danych jednostkowych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Różnice między terapiami w ocenie biorównoważności wyznaczano za pomocą stosunków średnich geometrycznych. Biorównoważność leków była stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdował się w przedziale 80-125%.

Przykładowo, dla punktu końcowego  $AUC_{\infty}$ , stosunek średnich geometrycznych tetrabenazyny generycznej (lek Dystardis®) do produktu Xenazine® (referencja) wyniósł 109,05% (90% CI: 101,92; 116,68). Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy o biorównoważności obydwu leków.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, w przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedzi na leczenie parametr OR wyniósł 5,50 (95% CI: 0,96; 31,43), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych tetrabenazyną jest 5,50 razy większa niż w grupie kontrolnej co świadczy o jej przewadze względem komparatora.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,36 (95% CI: 0,06; 0,66), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 36% większe w grupie leczonej tetrabenazyną niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego nie mogła zostać obliczona z uwagi na brak informacji na temat okresu obserwacji w badaniu.

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

Przykładowo dla częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych, średnia liczba ruchów na minutę po 4 tyg. podawania PLC wynosiła 30,0, natomiast po 2 tyg. podawania TBZ wynosiła 23,2 ruchów w ciągu minuty. Różnica średnich wyniosła -6,8 i oznacza to, że terapia TBZ powoduje zmniejszenie średniej częstości występowania ustnych ruchów

dyskinetycznych o prędkości 7/min. Autorzy publikacji podali p-wartość <0,005 świadcząca o istotnej statystycznie różnicy między terapiami (wynik pochodzi z badania sekwencyjnego).

### **3.9. Ocena biorównoważności tetrabenazyny względem referencyjnego produktu leczniczego Xenazine®**

Na podstawie informacji zawartych w publikacjach do badań pierwotnych włączonych do analizy stwierdzono, iż w wielu odnalezionych badaniach chorym podawano produkt leczniczy Xenazine®, tj. produkt oryginalny tetrabenazyny (sponsorem badań była firma Hoffmann-La Roche). Dlatego też dodatkowo podjęto decyzję, że w ramach niniejszego rozdziału przedstawiona zostanie ocena biorównoważności produktu Xenazine® (lek oryginalny) z generycznym produktem leczniczym zarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu.

Lek Dystardis® został zarejestrowany jako produkt generyczny dla produktu Xenazine®. Procedura rejestracji została przeprowadzona z Wielką Brytanią jako krajem referencyjnym, w którym lek zarejestrowany jest pod nazwą handlową Tardiben®. Wyniki badania oceniającego biorównoważność tego produktu z produktem Xenazine® (badanie CPA 280-06) zostały zaprezentowane w dokumencie rejestracyjnym MHRA z 2016 roku [38].

Biorównoważność leków stwierdza się, kiedy po podaniu leku, w organizmie osiągnęte są te same poziomy substancji czynnej. W badaniu CPA 280-06 w ramach oceny biorównoważności tetrabenazyny (generyczny produkt leczniczy) względem produktu referencyjnego: (Xenazine®) oceniano następujące punkty końcowe, na podstawie których, wg EMA [6], jest możliwe stwierdzenie biorównoważności leków generycznych:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności,  $AUC_{\infty}$ );
- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego,  $AUC_t$ );
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi ( $C_{max}$ ).

W dokumencie rejestracyjnym zaznaczono, iż ocenę biorównoważności wykonano zgodnie z wytycznymi EMA z 2010 roku. W związku z powyższym przyjęto, że analizę wyników przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi standardami. Biorównoważność leków była

stwierdzana w przypadku, gdy 90% CI otrzymanego wyniku znajdował się w przedziale 80-125%.

Przykładowo, dla punktu końcowego  $AUC_{\infty}$ , stosunek średnich geometrycznych tetrabenazyny generycznej (lek Dystardis®) do produktu Xenazine® (referencja) wyniósł 109,05% (90% CI: 101,92; 116,68). Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy o biorównoważności obydwu leków.

Badanie przeprowadzono na jednej grupie chorych, co oznacza, że chorzy sami dla siebie stanowili kontrolę. Sekwencyjnie chory otrzymał pojedyncze dawki produktu generycznego oraz produktu referencyjnego (Xenazine®). Między podaniem leku oryginalnego i generycznego następował 12-dniowy okres wymywania. Pomiarów dokonywano przed oraz do 72 godzin po każdorazowym podaniu dawki leku. Oceny dokonywano na podstawie stężeń we krwi dla tetrabenazyny oraz jej metabolitu (alfa-dihydotetrabenazyny).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Wartości przedstawione w dokumencie źródłowym przetransformowano na wartości procentowe, w celu ułatwienia interpretacji wyników.

### 3.9.1. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, $AUC_{\infty}$ )

W badaniu CPA 280-06 porównywano średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku oraz jego metabolitu od czasu (od 0 do nieskończoności) jakie otrzymano dla poszczególnych dawek preparatów.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego uznano biorównoważność obydwu produktów tetrabenazyny, zarówno w ocenie substancji aktywnej oraz jej metabolitu (90% CI dla stosunku średnich geometrycznych mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 8.**  
**Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia tetrabenazyny od czasu (od 0 do nieskończoności,  $AUC_{\infty}$ )**

Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
b/d	b/d	b/d	b/d	TAK



Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC <sub>∞</sub> )				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
109,05 (101,92; 116,68)	b/d	100 (referencja)	b/d	

**Tabela 9.**  
**Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia alfa-dihydrotetrabenazyny od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC<sub>∞</sub>)**

Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
b/d	b/d	b/d	b/d	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, AUC <sub>∞</sub> )				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
112,53 (105,33; 120,22)	b/d	100 (referencja)	b/d	

### 3.9.2. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC<sub>t</sub>)

W badaniu podano również średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku oraz jego metabolitu od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego).

Na podstawie uzyskanego stosunku średnich geometrycznych, stwierdzono biorównoważność w odniesieniu do wyników otrzymanych dla obydwu pomiarów (90% CI mieści się w granicach 80-125%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 10.**  
**Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia tetrabenazyny od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC<sub>t</sub>)**

Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
b/d	b/d	b/d	b/d	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC <sub>t</sub> )				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
114,72 (107,74; 122,16)	b/d	100 (referencja)	b/d	



**Tabela 11.**
**Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia alfa-dihydrotetrabenazyny od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC<sub>t</sub>)**

Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
b/d	b/d	b/d	b/d	TAK
Stosunek średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, AUC <sub>t</sub> )				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
112,64 (105,34; 120,44)	b/d	100 (referencja)	b/d	

### 3.9.3. Maksymalne stężenie leku we krwi (C<sub>max</sub>)

W badaniu analizowano maksymalne stężenie tetrabenazyny oraz jej metabolitu (alfa-dihydrotetrabenazyny) we krwi.

W oparciu o uzyskane średnie geometryczne, obliczono w badaniu ich stosunek, na podstawie którego stwierdzono biorównoważność obydwu preparatów.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**
**Maksymalne stężenie tetrabenazyny we krwi (C<sub>max</sub>)**

Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU/ml]	N	Średnia (SD) [IU/ml]	N	
b/d	b/d	b/d	b/d	TAK
Stosunek średnich geometrycznych maksymalnego stężenie leku we krwi (C <sub>max</sub> )				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
109,95 (102,66; 117,76)	b/d	100 (referencja)	b/d	

**Tabela 13.**
**Maksymalne stężenie alfa-dihydrotetrabenazyny we krwi (C<sub>max</sub>)**

Produkt generyczny (Dystardis®)		Produkt referencyjny (Xenazine®)		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU/ml]	N	Średnia (SD) [IU/ml]	N	
b/d	b/d	b/d	b/d	TAK
Stosunek średnich geometrycznych maksymalnego stężenie leku we krwi (C <sub>max</sub> )				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
112,41 (103,19; 122,44)	b/d	100 (referencja)	b/d	

### 3.10. Ocena skuteczności tetrabenazyny względem braku aktywnego leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC)

Skuteczność stosowania TBZ względem komparatora oceniono na podstawie 4 badań eksperymentalnych: *Jankovic 1982*, *Asher 1981*, *Kazamatsuri 1973* oraz *Kazamatsuri 1972* oraz 2 badań obserwacyjnych: *Kang 1986* i *Burke 1982* w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź na leczenie:
  - ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
  - ⊗ częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych;
  - ⊗ wynik w skali oceny ruchów mimowolnych;
- ⊗ częstość powracania objawów pozapiramidowych.

Badania *Jankovic 1982* i *Asher 1981* są badaniami o metodyce typu *cross-over*, natomiast badania *Kazamatsuri 1973* i *Kazamatsuri 1972* badaniami sekwencyjnymi. W związku z powyższym, należy mieć na uwadze, iż ocena wyników pochodzących z tych badań dotyczyła analizy grup zależnych.

W badaniu *Burke 1982* chorzy otrzymujący TBZ lub leki z grupy BSC pochodzili z tej samej kohorty, w związku z czym główne wyniki z tego badania opierały się o dane dla grup zależnych. Wyniki w publikacji zaprezentowano w postaci danych jednostkowych, w związku z czym możliwe było wyodrębnienie chorych, którzy nie otrzymywali równocześnie interwencji badanej i leków uwzględnionych w niniejszej analizie jako BSC w ocenianym okresie obserwacji. Postanowiono dotatkowo przedstawić wyniki dla tych chorych, mając jednakże na uwadze ograniczenie związane z niewielką liczebnością grup, uniemożliwiającą uzyskanie wiarygodnej informacji na temat istotności statystycznej różnicy między grupami.

Czas trwania leczenia TBZ w badaniach był zróżnicowany – od 3 tygodni (0,7 mies.) do 18 tygodni (4,2 mies.) w badaniach eksperymentalnych, oraz do 40,8 miesięcy w badaniu *Burke 1982* (w badaniu *Kang 1986* nie podano długości okresu obserwacji). Liczebność ocenianych grup chorych była stosunkowo niewielka – od 4 chorych w badaniu *Jankovic 1982* do 24 chorych w badaniu *Kazamatsuri 1972*. W badaniu *Kang 1986* porównywano 21 chorych z grupy TBZ z 12 chorymi z grupy BSC, a w badaniu *Burke 1982* liczebność grup wynosiła 19 vs 11 chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.10.1. Odpowiedź na leczenie

#### 3.10.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W publikacji *Asher 1981* znaczną poprawę w ocenie nasilenia objawów dyskinezy późnej zaobserwowano u 40% chorych, a u 20% chorych poprawa była umiarkowana. Podano również informację, iż w przypadku objawów występujących w dolnej części twarzy leczenie TBZ w mniejszym stopniu prowadziło do poprawy stanu zdrowia w porównaniu do ruchów pływających kończyn. Niemniej jednak w przypadku 2 chorych z objawami wyłącznie dolnej części twarzy, poprawa była znaczna. Decyzję o kontynuowaniu terapii TBZ podjęło 5 z 6 chorych odpowiadających na leczenie oraz 2 z 4 chorych pomimo braku odpowiedzi na leczenie. Ponadto, u żadnego z chorych nie zaobserwowano pogorszenia stanu zdrowia. Ocena odpowiedzi na leczenie w tym badaniu została przeprowadzona w czasie 3 tygodni (0,7 miesiąca).

Z kolei w badaniu *Jankovic 1982* u wszystkich 4 chorych raportowano poprawę w ocenie nasilenia objawów dyskinezy późnej po około 6 tygodniach (ok. 1,4 miesiąca) stosowania TBZ względem PLC.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie, ocena zmiany dla TBZ względem PLC**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	TBZ	
				n <sup>13</sup> (%)	N
<b>Poprawa ogółem</b>					
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP <sup>14</sup> cross-over)	Dyskineza późna	Okolo 1,4 mies.	Ocena kliniczna	4 (100,0) <sup>^</sup>	4
			Ocena nagrań wideo	4 (100,0) <sup>^</sup>	4
<b>Znaczna poprawa</b>					
<i>Asher 1981</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	0,7 mies.	Ogółem	4 (40,0) <sup>*</sup>	10
<b>Umiarkowana poprawa</b>					
<i>Asher 1981</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	0,7 mies.	Ogółem	2 (20,0) <sup>*</sup>	10

<sup>13</sup> liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

<sup>14</sup> badanie eksperymentalne

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	TBZ	
				n <sup>13</sup> (%)	N
<b>Niewielka poprawa</b>					
<i>Asher 1981</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	0,7 mies.	Ogółem	0 (0,0)	10
<b>Brak poprawy</b>					
<i>Asher 1981</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	0,7 mies.	Ogółem	4 (40,0)	10
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP cross-over)		Około 1,4 mies.		0 (0,0)	4
<b>Pogorszenie</b>					
<i>Asher 1981</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	0,7 mies.	Ogółem	0 (0,0)	10
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP cross-over)		Około 1,4 mies.	Ocena kliniczna	0 (0,0)	4
			Ocena nagrań wideo	0 (0,0)	4
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

<sup>^</sup>w publikacji podano, iż analizując wszystkich 20 chorych z badania, różnica między TBZ a PLC była istotna statystycznie (p-wartość <0,005), a w grupie chorych z dyskinezą późną uzyskano widoczne, jedne z korzystniejszych efektów terapeutycznych spośród wszystkich analizowanych wskazań  
<sup>\*</sup>3 chorych, u których stwierdzono poprawę stosowało równocześnie leki przeciwpsychotyczne, a 3 stosowało TBZ w monoterapii

W badaniach *Kang 1986* i *Burke 1982* na leczenie TBZ odpowiedziało ogółem odpowiednio 11/21 (52,4%) i 13/19 (68,4%) chorych. W grupie kontrolnej na leczenie z wykorzystaniem rozpatrywanego w niniejszej analizie BSC odpowiedziało wyłącznie 2 (16,7%) chorych z badania *Kang 1986* oraz 2 chorych (18,2%) w badaniu *Burke 1982*. Różnica między grupami w badaniu *Kang 1986* była istotna statystycznie na korzyść TBZ. Z uwagi na brak informacji na temat długości okresu obserwacji, niemożliwe było obliczenie parametru NNT dla otrzymanego wyniku.

W badaniu *Burke 1982*, w przypadku chorych otrzymujących wyłącznie TBZ lub BSC w analizowanym okresie obserwacji (grupy niezależne) odpowiedź na leczenie raportowano u 8/11 (72,7%) chorych w grupie TBZ oraz u 1/3 (33,3%) chorych w grupie BSC. Pomimo znaczącej różnicy w uzyskanych odsetkach, nie stwierdzono istotności statystycznej różnicy między grupami.

Analiza podgrup w zależności od leczenia w monoterapii lub politerapii również wskazuje na wyższy odsetek występowania odpowiedzi na leczenie w przypadku chorych otrzymujących TBZ, niezależnie od dodatkowego leczenia.

Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie TBZ względem BSC**

Badanie (metodyka)	Populacja/Podgrupa		OBS, średnia (zakres)	TBZ, n (%)	N	BSC, n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
<b>Odpowiedź na leczenie – poprawa ogółem</b>											
<i>Kang 1986</i> (OBSW <sup>15</sup> )	Dystonia późna	Ogółem	b/d	11 (52,4)	21	2 (16,7)	12	5,50 (0,96; 31,43)	0,36 (0,06; 0,66)	n/o	TAK
		Leczenie w monoterapii		3 (42,9)	7	1 (25,0)	4 <sup>^</sup>	2,25 (0,15; 33,93)	0,18 (-0,38; 0,74)	n/d	NIE
		Leczenie w skojarzeniu		10 (62,5)	16	1 (16,7)	6 <sup>^</sup>	8,33 (0,78; 89,47)	0,46 (0,08; 0,84)	n/o	TAK
<i>Burke 1982</i> (OBSW)*	Dystonia późna	Ogółem	TBZ: 39,6 (10,0; 132) mies. BSC: 40,8 (10; 72) mies.	13 (68,4)**	19	2 (18,2)	11	n/o	n/o	n/d	b/d
		Analiza grup niezależnych		8 (72,7)	11	1 (33,3)***	3	5,33 (0,34; 82,83)	0,39 (-0,20; 0,99)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

<sup>^</sup>dane dostępne jedynie dla 10 chorych otrzymujących klonazepam w grupie BSC

\*w badaniu odpowiedź na leczenie określana jako uzyskanie przynajmniej minimalnych korzyści z leczenia

\*\*w przypadku 2 chorych TBZ podawano w skojarzeniu – z alfa-metylotyrozyną, oraz z cyklobenzapiryną i klonazepanem; w przypadku 2 innych chorych osiągnięto korzyści terapeutyczne, pomimo iż nie przzerwano stosowania leków przeciwpsychotycznych

\*\*\*1 chory, który odpowiedział na leczenie otrzymywał szereg leków, w tym amantadynę, kwas walproinowy oraz klonazepam; odpowiedź na leczenie stwierdzono jedynie po zastosowaniu klonazepamu, natomiast terapia amantadyną i kwasem walproinowym była nieskuteczna

n/o – niemożliwy do obliczenia

<sup>15</sup> badanie obserwacyjne

U większość z obserwowanych chorych w badaniu *Kazamatsuri 1972* stwierdzono co najmniej 50% redukcję objawów dyskinezy późnej. Całkowita redukcja objawów raportowana była u 1/3 chorych po 6 tygodniach terapii tetrabenazyną względem PLC. W publikacji podano, iż nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy chorymi mężczyznami a kobietami – u 9/13 (69,2%) mężczyzn oraz u 6/11 (54,5%) kobiet stwierdzono redukcję nieprawidłowych ruchów motorycznych.

W badaniu *Kazamatsuri 1973* po 18 tygodniach stosowania TBZ u 33,3% chorych stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie. Poprawę w granicach 0-49% raportowano u połowy chorych, natomiast pogorszenie w nasileniu objawów u 1 chorego spośród otrzymujących TBZ.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli. Okres obserwacji przedstawiono w tygodniach (spójnie jak w publikacji), w celu zwiększenia przejrzystości odczytu wyników.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie, ocena dla TBZ względem PLC**

Badanie (metodyka)	Populacja	PLC OBS	TBZ, n (%)									N
			OBS									
			2 tyg.	4 tyg.	6 tyg.	8 tyg.	10 tyg.	12 tyg.	14 tyg.	16 tyg.*	18 tyg.*	
<b>Całkowita poprawa (brak objawów)</b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	3 (12,5)	4 (16,7)	8 (40,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		4 tyg.	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	6
<b>Znaczna lub umiarkowana poprawa (redukcja objawów o 50-99%)</b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	6 (25,0)	9 (37,5)	6 (30,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20 <sup>#</sup>
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		4 tyg.	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	6
<b>Znaczna poprawa (redukcja objawów o 75-99%)</b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	2 (8,3)	8 (33,3)	5 (25,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20 <sup>#</sup>
<b>Umiarkowana poprawa (redukcja objawów o 50-74%)</b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	4 (16,7)	1 (4,2)	1 (5,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20 <sup>#</sup>
<b>Łagodna lub niewielka poprawa (redukcja objawów o 0-49%)</b>												
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	3 (50,0)**	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (50,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	6

Badanie (metodyka)	Populacja	PLC OBS	TBZ, n (%)									N
			OBS									
			2 tyg.	4 tyg.	6 tyg.	8 tyg.	10 tyg.	12 tyg.	14 tyg.	16 tyg.*	18 tyg.*	
<b>Łagodna poprawa (redukcja objawów o 25-49%)</b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	1 (4,2)	4 (16,7)	1 (5,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20 <sup>#</sup>
<b>Niezadowalająca poprawa (redukcja objawów 0-24%) / brak poprawy / pogorszenie</b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	14 (58,3)	7 (29,2)	5 (25,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20 <sup>#</sup>
<b>Pogorszenie<sup>##</sup></b>												
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	20 <sup>#</sup>
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		4 tyg.	1 (16,7)**	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	6
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dawkowanie TBZ w 16. i 18. tygodniu wynosiło 200 mg/dobę, było 2-krotnie wyższe niż we wcześniejszych tygodniach (100 mg/dobę)

\*\*w tekście publikacji podano, iż po 2 tygodniach terapii TBZ u 4 chorych raportowano brak zmian, natomiast w tabeli podano, iż u 1 chorego stwierdzono pogorszenie – nie zidentyfikowano powodu rozbieżności wyników

<sup>#</sup>liczba N w 2. i 4. tygodniu terapii wynosiła 24 chorych, a w 6. tygodniu 20 chorych

<sup>##</sup>w badaniu *Kazamatsuri 1972* określane jako znaczące pogorszenie



### 3.10.1.2. Częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych

W czasie terapii tetrabenazyną w badaniach *Kazamatsuri 1973* oraz *Kazamatsuri 1972* częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych istotnie statystycznie zmniejszyła się już po 2 tygodniach terapii. Średnia częstość w etapie PLC wynosiła odpowiednio 25,7 ruchów/minutę i 30,0 ruchów/minutę. Po rozpoczęciu terapii tetrabenazyną w badaniu *Kazamatsuri 1972* uległa redukcji do 23,2 ruchów/minutę, 15,6 ruchów/minutę oraz ostatecznie do 10,8 ruchów/minutę, odpowiednio po 2, 4 i 6 tygodniach leczenia. Natomiast w badaniu *Kazamatsuri 1973* po rozpoczęciu terapii tetrabenazyną częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych uległa początkowej redukcji do 12,8 ruchów/minutę (2 tyg. TBZ). Następnie zaobserwowano niewielki wzrost do około 17 ruchów/minutę (6 tyg. TBZ). Ostatecznie w 18. tygodniu stosowania TBZ częstość ustnych ruchów dyskinetycznych wynosiła 14,5 ruchów/minutę. Po przerwaniu stosowania TBZ, częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych w obu badaniach znacząco wzrosła i po 4 tygodniach stosowania PLC wynosiła 26,1 ruchów/minutę (badanie *Kazamatsuri 1972*) 20,8 ruchów/minutę (badanie *Kazamatsuri 1973*).

Ponadto, w publikacji *Kazamatsuri 1972* podano informację, iż zmniejszeniu uległo również nasilenie występujących objawów dyskinetycznych u większości chorych. Dotyczyło to m.in. grymasów twarzy, częstości żucia, wysuwania języka oraz ruchów płasawicznych kończyn.

Wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach. Okres obserwacji przedstawiono w tygodniach (spójnie jak w publikacji), w celu zwiększenia przejrzystości odczytu wyników.

**Tabela 17.**  
**Zmiana średniej częstości występowania ustnych ruchów dyskinezy względem PLC**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (95% CI)	IS
			Wynik po PLC, średnia (SD)	N	Wynik po TBZ, średnia (SD)	N		
<b>Częstość występowania ustnych ruchów dyskinezy / min</b>								
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	<b>Dyskineza późna</b>	<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>2 tyg. (TBZ)</b>	30,0 (b/d)	24	23,2 (b/d)	24	-6,8 (b/d)	TAK p<0,005*
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>2 tyg. (TBZ)</b>	25,7 (b/d)	6	12,8 (b/d)	6	-12,9 (b/d)	TAK*
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)		<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>4 tyg. (TBZ)</b>	30,0 (b/d)	24	15,6 (b/d)	23	-14,4 (b/d)	TAK p<0,0005*
		<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>6 tyg. (TBZ)</b>	30,0 (b/d)	24	10,8 (b/d)	20	-19,2 (b/d)	TAK p<0,0005*
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>6 tyg. (TBZ)</b>	25,7 (b/d)	6	16,8 (b/d)	6	-8,9 (b/d)	TAK*
		<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>14 tyg. (TBZ)</b>	25,7 (b/d)	6	17,3 (b/d)**	6	-8,4 (b/d)	TAK*
		<b>4 tyg. (PLC)</b> <b>18 tyg. (TBZ)</b>	25,7 (b/d)	6	14,5 (b/d)**	6	-11,2 (b/d)	TAK*
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*informacja podana w publikacji

\*\*dane odczytane z wykresu

**Tabela 18.**  
**Zmiana częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych po przerwaniu stosowania TBZ**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Wynik po TBZ, średnia (SD)	N	Wynik po PLC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
<b>Częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych / min</b>								
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	6 tyg. (TBZ) 4 tyg. (PLC)	10,8 (b/d)	20	26,1 (b/d)*	20	15,3 (b/d)	b/d
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		18 tyg. (TBZ) 4 tyg. (PLC)	14,5 (b/d)*	6	20,8 (b/d)*	6	6,3 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane odczytane z wykresu

### 3.10.1.3. Skala oceny ruchów mimowolnych

W badaniu *Jankovic 1982* po terapii TBZ względem PLC wynik w skali oceny ruchów mimowolnych uległ blisko 3-krotnej redukcji. Na podstawie oceny klinicznej wynosił 11,73 pkt dla TBZ względem 35,01 pkt dla PLC, natomiast na podstawie oceny nagrań wideo odpowiednio 11,96 pkt vs 31,08 pkt.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Zmiana średniego wyniku w skali oceny ruchów mimowolnych względem PLC**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Wynik po PLC, średnia (SD)	N	Wynik po TBZ, średnia (SD)	N	MD (SD)	IS
<b>Ocena kliniczna [pkt]</b>								
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	Około 1,4 mies.	35,01 (6,81) <sup>^</sup>	4	11,73 (5,63) <sup>^</sup>	4	-23,28 (n/o)	b/d*
<b>Ocena nagrań wideo [pkt]</b>								
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	Około 1,4 mies.	31,08 (18,75) <sup>^</sup>	4	11,96 (3,70) <sup>^</sup>	4	-19,12 (n/o)	b/d*
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

<sup>^</sup>dane odczytane z wykresu (na ich podstawie obliczono wartość średnia i SD)

\*w publikacji podano, iż analizując wszystkich 20 chorych z badania, różnica między TBZ a PLC była istotna statystycznie (p-wartość <0,005), a w grupie chorych z dyskinezą późną uzyskano widoczne, jedno z korzystniejszych efektów terapeutycznych spośród wszystkich analizowanych wskazań; uwzględniając parametr MD oraz wartości początkowe i końcowe dla ocenianych chorych

### 3.10.2. Częstość powracania objawów pozapiramidowych

Parametr ten oceniano na podstawie Pielęgniarskiej Skali Obserwacji Pacjentów na Oddziale (NOSIE-30, ang. *The Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation*). Przyznawano chorym od 0 (brak objawów) do 18 punktów (najbardziej intensywne objawy).

Częstość powracania objawów pozapiramidowych w badaniu *Kazamatsuri 1972* w trakcie przyjmowania PLC wynosiła u chorych 3,55 pkt, natomiast w badaniu *Kazamatsuri 1973* – 1,95 pkt. Częstość ta podczas leczenia TBZ była zbliżona i wynosiła 3,43 pkt po 4 tygodniach leczenia oraz 3,60 pkt po 6 tygodniach leczenia (badanie *Kazamatsuri 1972*) oraz 1,75 pkt po 14 tygodniach leczenia oraz 2,50 pkt po 18 tygodniach leczenia (badanie *Kazamatsuri 1973*). Po przerwaniu stosowania TBZ, u chorych częstość powracania objawów pozapiramidowych wykazywała tendencję malejącą i po 4 tygodniach PLC wynosiła odpowiednio 2,92 pkt i 1,50 pkt w badaniu *Kazamatsuri 1972* i *Kazamatsuri 1973*.

---

W publikacji *Kazamatsuri 1972* podano, iż średnia całkowitego wyniku w skali NOSIE-30 wynosiła 55,0 pkt w czasie I etapu PLC oraz 54,8 pkt po 4 tygodniach leczenia TBZ. U chorych zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany zachowania podczas trwania badania.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych tabelach. Okres obserwacji przedstawiono w tygodniach (spójnie jak w publikacji), w celu zwiększenia przejrzystości odczytu wyników.

**Tabela 20.**

**Zmiana średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali NOSIE-30 względem PLC**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (95% CI)	IS
			Wynik po PLC, średnia (SD)	N	Wynik po TBZ, średnia (SD)	N		
<b>Częstość powracania objawów pozapiramidowych (zmiana wyniku w skali NOSIE-30) [pkt]</b>								
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg. (PLC) 2 tyg. (TBZ)	3,55 (b/d)	24	3,55 (b/d)	24	0,00 (b/d)	NIE**
		4 tyg. (PLC) 4 tyg. (TBZ)	3,55 (b/d)	24	3,43 (b/d)	23	-0,12 (b/d)	NIE**
		4 tyg. (PLC) 6 tyg. (TBZ)	3,55 (b/d)	24	3,60 (b/d)	20	0,05 (b/d)	NIE**
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		4 tyg. (PLC) 14 tyg. (TBZ)	1,95 (b/d)*	6	1,75 (b/d)*	6	-0,2 (b/d)	b/d
		4 tyg. (PLC) 18 tyg. (TBZ)	1,95 (b/d)*	6	2,50 (b/d)*	6	0,55 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane odczytane z wykresu

\*\*informacja podana w publikacji

**Tabela 21.**

**Zmiana średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych po przerwaniu stosowania TBZ ocenianych za pomocą skali NOSIE-30**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Wynik po TBZ, średnia (SD)	N	Wynik po PLC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
<b>Częstość powracania objawów pozapiramidowych (zmiana wyniku w skali NOSIE-30) [pkt]</b>								
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	6 tyg. (TBZ) 4 tyg. (PLC)	3,60 (b/d)	20	3,12 (b/d)*	20	-0,48 (b/d)	b/d
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)		18 tyg. (TBZ) 4 tyg. (PLC)	2,50 (b/d)*	6	1,50 (b/d)*	6	-1,00 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane odczytane z wykresu

**Tabela 22.**

**Zmiana średniego wyniku w skali NOSIE-30 względem PLC**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (95% CI)	IS
			Wynik po PLC, średnia (SD)	N	Wynik po TBZ, średnia (SD)	N		
<b>Całkowity wynik w skali NOSIE-30 [pkt]</b>								
<i>Kazamatsuri 1972</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4 tyg. (PLC) 4 tyg. (TBZ)	55,0 (b/d)	24	54,8 (b/d)	23	-0,2 (b/d)	NIE*
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*informacja podana w publikacji



### 3.11. Ocena skuteczności tetrabenazyny – badania jednoramienne (pojedyncze ramiona z badań)

Analizę skuteczności TBZ w populacji docelowej uzupełniono o wyniki pochodzące z badań jednoramiennych oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.

Na podstawie wyników z 3 badań eksperymentalnych: *Kertesz 2015*, *Ondo 1999*, *Watson 1988* oraz 8 badań obserwacyjnych: *Miguel 2017*, *Kenney 2007*, *Paleacu 2004*, *Stacy 1993*, *Jankovic 1997*, *Jankovic 1988*, *Burke 1989* i *Burke 1982* analizie poddano punkty końcowe pozwalające na ocenę odpowiedzi na leczenie:

- ⊗ wynik w skali AIMS;
- ⊗ średnia odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ wynik w skali CGIC;
- ⊗ wynik w skali oceny ruchów mimowolnych;
- ⊗ stopień nasilenia objawów drżenia późnego w skali TS;
- ⊗ możliwość odstawienia terapii TBZ (osiągnięcie efektu terapeutycznego).

Okres obserwacji oraz metodyka włączonych do analizy badań były zróżnicowane, dlatego też uzyskane wyniki mają jedynie charakter poglądowy, a wszelkie próby porównania ich względem się należy traktować z ostrożnością. Z drugiej jednak strony warto zaznaczyć, iż w ramach niniejszej analizy postanowiono przedstawić wszelkie dostępne dowody naukowe, umożliwiające jak najbardziej wyczerpująco ocenić skuteczność TBZ w populacji docelowej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

#### 3.11.1. Odpowiedź na leczenie

##### 3.11.1.1. Skala AIMS

W badaniu *Ondo 1999* zmiany wyników w skali AIMS świadczyły o istotnej statystycznie poprawie w nasileniu objawów po terapii TBZ względem wartości początkowych, zarówno w ocenie ruchów mimowolnych (pytania 1-7 w skali) jak i w ocenie ogólnej (pytania 8-10 w skali): p-wartość dla obu ocen wynosi <0,001.

W badaniu *Kertesz 2015* średnia zmiana wyniku w skali AIMS po 6 tygodniach (1,4 miesiąca) leczenia TBZ wynosiła -2,8 pkt względem wartości początkowej, co świadczy o zmniejszeniu nasilenia objawów u chorych.

Na podstawie zaprezentowanych wyników niemożliwe jest porównanie wyników z obu badań, ponieważ w badaniu *Kertesz 2015* nie podano jednoznacznie, czy przedstawiony wynik dotyczy wyniku ogółem w skali czy też wyłącznie jednej z jej części. Aczkolwiek, gdyby przyjąć, iż wynik z tego badania odnosi się do pytań 1-10, można wnioskować o mniejszym początkowym nasileniu objawów w tej grupie w porównaniu z chorymi ocenianymi w badaniu *Ondo 1999*.

Zgodnie z przyjętymi wartościami granicznymi w ocenie nasilenia dyskinezy wg skali AIMS, w badaniu *Ondo 1999*, u chorych stwierdzono redukcję nasilenia objawów z ciężkiej postaci dyskinezy do postaci umiarkowanej oraz z postaci umiarkowanej do łagodnej.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Zmiana średniego wyniku w skali AIMS względem wartości początkowej**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (SD)	TBZ				MD (SD)	IS
			Wynik początkowy, średnia (SD)	N	Wynik końcowy, średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali AIMS</b>								
<i>Kertesz 2015</i> (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	16,1 (7,8)	9	13,3 (6,6)	9	-2,8 (9,4)	NIE p=0,4*
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowej – ocena ruchów mimowolnych (pytania 1-7)</b>								
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna	4,7 (2,4) mies.	17,9 (4,4)	19	8,2 (5,3)	19	-9,7 (b/d)	TAK p<0,001
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowej – ocena ogólna (pytania 8-10)</b>								
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna	4,7 (2,4) mies.	9,1 (1,5)	19	3,6 (1,5)	19	-5,5 (b/d)	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – średnia (badanie <i>Ondo 1999</i>) i bardzo niska (badanie <i>Kertesz 2015</i>), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*p-wartość przedstawiona w publikacji

### 3.11.1.2. Średnia odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Jankovic 1988* średnia odpowiedzi na leczenie wynosiła 2,3-2,6 (w zależności od populacji). Wynik równy 2 wg użytej do oceny skali oznaczał uzyskanie umiarkowanej redukcji nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i bardzo dobrą poprawę w

funkcjonowaniu, natomiast wynik 3 interpretowany był jako umiarkowana poprawa w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, łagodna poprawa w funkcjonowaniu lub brak poprawy.

Średnia odpowiedzi na leczenie w badaniu *Stacy 1993* wynosiła około 3,3. W badaniu tym wartość 3 oznaczała umiarkowaną poprawę w nasileniu oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych, z umiarkowanym wpływem na funkcjonowanie chorego, a wartość 4 – znaczącą poprawę w nasileniu oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych.

W obu badaniach skale różniły się pod względem przyznawanych punktów – wynik w zakresie od 1 do 5 punktów w badaniu *Jankovic 1988* oraz wynik od 0 do 4 punktów w badaniu *Stacy 1993*. Co ważniejsze, w pierwszym z tych badań wynik niższy świadczył o lepszej skuteczności leczenia, natomiast w badaniu *Stacy 1993* o lepszej skuteczności leczenia wskazywał wyższy wynik.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Średnia odpowiedź na leczenie**

Badanie (metodyka)	Populacja/Podgrupa		OBS, średnia (zakres/SD)	TBZ		
				Średnia (zakres/SD)	N	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>						
<i>Jankovic 1988</i> (OBSW)	Dyskineza późna		21,1 (0,1; 79) mies.	2,3 (1; 4)	44	
	Dystonia późna		15,7 (0,8; 57) mies.	2,6 (2; 4)	15	
<i>Stacy 1993</i> (OBSW)	Dyskineza późna		30,3 (31,0) mies. 25,6 (28,3) mies.*	3,3 (1,0)	100	
	Płeć	Mężczyźni	30,3 (31,0) mies. 25,6 (28,3) mies.*	3,2 (b/d)	20	
		Kobiety		3,3 (b/d)	80	
	Dyskineza późna	Rozpoznane zaburzenia stereotypowe	Stereotypie ogółem	30,3 (31,0) mies.	3,5 (0,8)	78
			Wyłącznie stereotypie		3,5 (0,8)	14
			Dystonie ogółem	25,6 (28,3) mies.	3,2 (1,1)	75
			Wyłącznie dystonii		2,6 (1,4)	22
	Akatyzja	30,3 (31,0) mies. 25,6 (28,3) mies.*	3,5 (0,8)	31		
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\* czas trwania leczenia podano jedynie w podziale na chorych ze współwystępowaniem stereotypii (30,3 mies.) lub dystonii (25,6 mies.)

---

### 3.11.1.3. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniach *Jankovic 1988* oraz *Jankovic 1997* u zdecydowanego odsetka chorych raportowano znaczną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i doskonałą poprawę w funkcjonowaniu (wynik=1) lub umiarkowaną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i bardzo dobrą poprawę w funkcjonowaniu (wynik=2). Dotyczyło to zarówno chorych z dyskinezą późną, jak i podgrupę chorych z dystonią późną. Widoczne jest również, iż w badaniu *Jankovic 1997*, w którym okres obserwacji był wyraźnie dłuższy, poprawa w ocenie nasilenia objawów była większa.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (szczegółowa ocena)**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres)	Punkt końcowy	TBZ				
				Wynik początkowy, n (%)	N	Wynik końcowy, n (%)	N	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>								
<i>Jankovic 1988</i> (OBSW)	Dyskineza późna	21,1 (0,1; 79) mies.	1 – znaczna redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, doskonała poprawa w funkcjonowaniu	b/d	44	6 (13,6)	44	
	Dystonia późna	15,7 (0,8; 57) mies.		b/d	15	0 (0,0)	15	
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	Dyskineza późna	35,41 (0,3; 171) mies.		83 (89,2)	93	79 (84,9)	93	
	Dystonia późna	32,19 (0,8; 180) mies.		66 (80,5)	82	60 (73,2)	82	
<i>Kenney 2007</i> (OBSW)	Dyskineza późna	30 (3,6; 135,6) mies.		98 (65,8)^	149	106 (71,1)^	149	
<i>Jankovic 1988</i> (OBSW)	Dyskineza późna	21,1 (0,1; 79) mies.		2 – umiarkowana redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, bardzo dobra poprawa w funkcjonowaniu	b/d	44	25 (56,8)	44
	Dystonia późna	15,7 (0,8; 57) mies.			b/d	15	8 (53,3)	15
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	Dyskineza późna	35,41 (0,3; 171) mies.			4 (4,3)	93	7 (7,5)	93
	Dystonia późna	32,19 (0,8; 180) mies.	6 (7,3)		82	8 (9,8)	82	
<i>Kenney 2007</i> (OBSW)	Dyskineza późna	30 (3,6; 135,6) mies.	26 (17,4)^		149	22 (14,8)^	149	
<i>Jankovic 1988</i> (OBSW)	Dyskineza późna	21,1 (0,1; 79) mies.	3 – umiarkowana poprawa w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, łagodna poprawa w funkcjonowaniu lub brak poprawy		b/d	44	11 (25,0)	44
	Dystonia późna	15,7 (0,8; 57) mies.			b/d	15	6 (40,0)	15
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	Dyskineza późna	35,41 (0,3; 171) mies.			2 (2,2)	93	1 (1,1)	93
	Dystonia późna	32,19 (0,8; 180) mies.		7 (8,5)	82	7 (8,5)	82	
<i>Kenney 2007</i> (OBSW)	Dyskineza późna	30 (3,6; 135,6) mies.		10 (6,7)^	149	8 (5,4)^	149	

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres)	Punkt końcowy	TBZ				
				Wynik początkowy, n (%)	N	Wynik końcowy, n (%)	N	
<i>Jankovic 1988</i> (OBSW)	Dyskineza późna	21,1 (0,1; 79) mies.	4 – niewielka redukcja lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu	b/d	44	1 (2,3)	44	
	Dystonia późna	15,7 (0,8; 57) mies.		b/d	15	1 (6,7)	15	
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	Dyskineza późna	35,41 (0,3; 171) mies.		4 (4,3)	93	5 (5,4)	93	
	Dystonia późna	32,19 (0,8; 180) mies.		3 (3,7)	82	7 (8,5)	82	
<i>Kenney 2007</i> (OBSW)	Dyskineza późna	30 (3,6; 135,6) mies.		8 (5,4)^	149	7 (4,7)^	149	
<i>Jankovic 1988</i> (OBSW)	Dyskineza późna	21,1 (0,1; 79) mies.		5 – pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu	b/d	44	1 (2,3)	44
	Dystonia późna	15,7 (0,8; 57) mies.			b/d	15	0 (0,0)	15
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	Dyskineza późna	35,41 (0,3; 171) mies.			0 (0,0)	93	1 (1,1)	93
	Dystonia późna	32,19 (0,8; 180) mies.	0 (0,0)		82	0 (0,0)	82	
<i>Kenney 2007</i> (OBSW)	Dyskineza późna	30 (3,6; 135,6) mies.	7 (4,7)^		149	6 (4,0)^	149	
<b>GRADE: jakość danych – niska (badanie <i>Kenney 2007</i>), bardzo niska (badanie <i>Jankovic 1997</i>, <i>Jankovic 1988</i>), waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

^wartości procentowe odczytane z wykresu, na podstawie których oszacowano liczbę n chorych; odsetki dla wyników 1 i 2 przyjęto jak najbardziej zbliżone do odsetków podanych w tekście publikacji, jednakże nie było możliwe uzyskanie identycznego odsetka dla całkowitej liczby n chorych

W badaniu *Ondo 1999* u wszystkich chorych stwierdzono poprawę w ocenie nasilenia objawów TD, w tym u większości chorych (58%) poprawa była znaczna.

W badaniu *Burke 1982* poprawę ogółem w nasileniu objawów raportowano u 68% chorych, a w badaniu *Burke 1989* u 58% chorych. Co więcej w badaniu *Burke 1989* całkowitą poprawę stwierdzono u 25% chorych. W badaniu *Miguel 2017* poprawa częściowa lub całkowita dotyczyła większości chorych – 77%. Jedynie u niewielkiego odsetka nie uzyskano poprawy podczas terapii TBZ w 40-miesięcznym okresie obserwacji.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

Badanie (metodyka)	Populacja/Podgrupa	OBS, średnia (zakres/SD)	TBZ	
			n (%)	N
<b>Poprawa ogółem</b>				
<i>Burke 1982</i> (OBSW)	Dystonia późna	39,6 (10,0; 132) mies.	13 (68,4)*	19
<i>Burke 1989</i> (OBSW)	Akatzja późna	27,6 (1,2; 96) mies.**	7 (58,3)^	12
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	27 (77,1)	35
<b>Całkowita poprawa (brak objawów)</b>				
<i>Burke 1982</i> (OBSW)	Dystonia późna	39,6 (10,0; 132) mies.	0 (0,0)	19
<i>Burke 1989</i> (OBSW)	Akatzja późna	27,6 (1,2; 96) mies.**	3 (25,0)	12
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	3 (8,6)	35
<b>Częściowa poprawa</b>				
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	24 (68,6)	35
<b>Znaczna poprawa</b>				
<i>Burke 1989</i> (OBSW)	Akatzja późna	27,6 (1,2; 96) mies.**	3 (25,0)	12
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna	4,7 (2,4) mies.	11 (57,9)	19
<b>Znacząca długotrwała poprawa</b>				
<i>Burke 1982</i> (OBSW)	Dystonia późna	39,6 (10,0; 132) mies.	1 (5,3)	19



Badanie (metodyka)	Populacja/Podgrupa		OBS, średnia (zakres/SD)	TBZ	
				n (%)	N
<b>Umiarkowana poprawa</b>					
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna		4,7 (2,4) mies.	6 (31,6)	19
<b>Łagodna poprawa</b>					
<i>Burke 1989</i> (OBSW)	Akatyzyja późna		27,6 (1,2; 96) mies.**	1 (8,3)	12
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna		4,7 (2,4) mies.	2 (10,5)	19
<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>					
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna	Ogółem	4,7 (2,4) mies.	0 (0,0)	19
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)		Brak odpowiedzi na leczenie pomimo zwiększenia dawki TBZ	40 (1; 144) mies.	8 (22,9)	35
		Brak odpowiedzi na leczenie bez zwiększania dawki TBZ z uwagi na zdarzenia niepożądane		1 (2,9) <sup>^</sup>	35
		Wczesne przerwanie leczenia z uwagi na zdarzenia niepożądane		3 (8,6)	35
			4 (11,4)	35	
<b>Pogorszenie</b>					
<i>Ondo 1999</i> (EKSP)	Dyskineza późna		4,7 (2,4) mies.	0 (0,0)	19
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna		40 (1; 144) mies.	0 (0,0)	35

**GRADE: jakość danych – średnia (badanie *Ondo 1999*), niska (badanie *Miguel 2017*) i bardzo niska (badanie *Burke 1989*, *Burke 1982*), waga punktu końcowego – krytyczna**

\*w badaniu określana jako uzyskanie przynajmniej minimalnych korzyści z leczenia; w przypadku 2 chorych TBZ podawano w skojarzeniu – z alfa-metylotyrozyną, oraz z cyklobenzapiryną i klonazepanem; w przypadku 2 innych chorych osiągnięto korzyści terapeutyczne, pomimo iż nie przzerwano stosowania leków przeciwpsychotycznych

\*\*okres obserwacji dla wszystkich 48 chorych obserwowanych w badaniu

<sup>^</sup>4 (57,1%) spośród 7 chorych, u których stwierdzono poprawę, nie stosowało innych terapii z grupy leków obniżających poziom dopaminy

<sup>^</sup>zwiększanie dawki TBZ do 75 mg, a leczenie trwało przez 66 mies.

#### 3.11.1.4. Skala CGIC

W badaniu *Kertesz 2015* średni wynik w skali CGIC po 6 tygodniach (1,4 miesiąca) terapii TBZ wynosił 3,6 pkt. U chorych otrzymujących dodatkowe leki, tj. olanzapina, arypiprazol, amisulpiryd, były wyższe w porównaniu do chorych stosujących wyłącznie TBZ (CGIC=7, 7 oraz 6). Wyniki CGIC u chorego stosującego dodatkowo paliperidon wyniósł 1, a u chorego stosującego dodatkowo flufenazynę wyniósł 4. W publikacji nie podano wartości początkowych oraz zmiany wyniku w skali, w związku z czym niemożliwe jest

przeprowadzenie wnioskowania na temat uzyskanego wyniku. Wiadomo jedynie, iż niższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia, a wynik równy 3, świadczy o uzyskaniu niewielkiej poprawie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Średnia zmiana wyniku w skali CGIC względem wartości początkowej**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (SD)	IS
			Wynik początkowy, średnia (SD)	N	Wynik końcowy, średnia (SD)	N		
Wynik w skali CGIC								
<i>Kertesz 2015</i> (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	b/d	9	3,6 (2,2)	9	n/o	b/d
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

W badaniu *Paleacu 2004* odpowiedź na leczenie u chorych również oceniano na podstawie skali CGIC. Niemniej jednak w badaniu tym przyjęto odmienną punktację niż w badaniu *Kertesz 2015* (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.2).

Na podstawie otrzymanych wyników, w badaniu *Paleacu 2004* poprawę stanu klinicznego raportowano u większości z ocenianych chorych. Pogorszenie stwierdzono u niewielkiego odsetka chorych, poniżej 10%.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – wynik w skali CGIC**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
Poprawa ogółem					
<i>Paleacu 2004</i> (OBSW)	Dyskineza późna + akatyzja późna	22 mies.	CGIC=3 (znaczną poprawą)	2 (9,5)	21*
			CGIC=2 (umiarkowaną poprawą)	6 (28,6)	21*
			CGIC=1 (łagodną poprawą)	4 (19,0)	21*
	Dyskineza późna		CGIC=3 (znaczną poprawą)	1 (5,9)	17*
			CGIC=2 (umiarkowaną poprawą)	6 (35,3)	17*
			CGIC=1 (łagodną poprawą)	3 (17,6)	17*
Brak odpowiedzi na leczenie					
<i>Paleacu 2004</i> (OBSW)	Dyskineza późna + akatyzja późna	22 mies.	CGIC=0 (brak zmian)	5 (23,8)	21*
	Dyskineza późna			4 (23,5)	17*

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
<b>Pogorszenie</b>					
Paleacu 2004 (OBSW)	Dyskineza późna + akatyzja późna	22 mies.	CGIC=-1 (łagodne pogorszenie)	1 (4,8)	21*
			CGIC=-2 (umiarkowane pogorszenie)	0 (0,0)	21*
			CGIC=-3 (znaczne pogorszenie)	1 (4,8)	21*
	Dyskineza późna		CGIC=-1 (łagodne pogorszenie)	1 (5,9)	17*
			CGIC=-2 (umiarkowane pogorszenie)	0 (0,0)	17*
			CGIC=-3 (znaczne pogorszenie)	0 (0,0)	17*
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

\*brak danych dla 2 chorych z dyskinezą późną

### 3.11.1.5. Skala oceny ruchów mimowolnych

W badaniu *Watson 1988* oceniano występowanie ruchów mimowolnych oraz ich nasilenie. Na podstawie wykorzystanej skali stwierdzono, iż stosowanie TBZ prowadziło do redukcji wszystkich ocenianych grup ruchów względem wartości początkowych. Wyniki otrzymane na początku badania wskazywały na umiarkowane do silnego nasilenia ruchów mimowolnych w obrębie twarzy, ust i języka oraz w ocenie ogólnego wizerunku (średni wynik wynosił 3,13) oraz na minimalne do łagodnego nasilenia ruchów mimowolnych w obrębie tułowia oraz kończyn (średni wynik wynosił odpowiednio 1,39 oraz 1,90). Po terapii tetrabenazyną, wszystkie oceniane grupy ruchów występowały z nasileniem nie większym niż minimalne (średnie wyniki <1).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**

**Zmiana średniego wyniku w skali oceny ruchów mimowolnych względem wartości początkowej**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (95 CI)	IS
			Wynik początkowy, średnia (zakres)	N	Wynik końcowy, średnia (zakres)	N		
<b>Wynik w skali ruchów mimowolnych – twarz, usta, język</b>								
<i>Watson 1988</i> (EKSP)	Dyskineza późna	>48 mies.	3,13 (0; 4)*	23	0,74 (0; 2)*	23	-2,39 (b/d)	b/d
<b>Wynik w skali ruchów mimowolnych – tułów</b>								
<i>Watson 1988</i> (EKSP)	Dyskineza późna	>48 mies.	1,39 (0; 4)*	23	0,13 (0; 1)*	23	-1,26 (b/d)	b/d

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (95 CI)	IS
			Wynik początkowy, średnia (zakres)	N	Wynik końcowy, średnia (zakres)	N		
Wynik w skali ruchów mimowolnych – kończyny								
Watson 1988 (EKSP)	Dyskineza późna	>48 mies.	1,87 (0; 4)*	23	0,61 (0; 2)*	23	-1,26 (b/d)	b/d
Wynik w skali ruchów mimowolnych – ogólny wizerunek								
Watson 1988 (EKSP)	Dyskineza późna	>48 mies.	3,13 (2; 4)*	23	0,74 (0; 2)*	23	-2,39 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wartości średnie obliczono na podstawie podanych w publikacji danych jednostkowych; badanie typu seria przypadków nie było zaprojektowane w celu analizy danych dla grupy łącznie, dlatego też powyższe obliczenia mogą być obciążone błędem

### 3.11.1.6. Stopień nasilenia objawów drżenia późnego w skali TS

W badaniu *Kertesz 2015* średnie nasilenie objawów drżenia późnego w skali TS po 6 tygodniach (1,4 miesiąca) terapii TBZ uległo redukcji o 0,5 pkt względem wartości początkowej. Wyższy wynik w skali świadczy o większym nasileniu objawów.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**

**Zmiana średniego nasilenia objawów drżenia późnego w skali TS względem wartości początkowej**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (SD)	IS
			Wynik początkowy, średnia (SD)	N	Wynik końcowy, średnia (SD)	N		
Nasilenie objawów drżenia późnego w skali TS								
<i>Kertesz 2015</i> (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	2,8 (0,8)	9	2,3 (0,9)	9	-0,5 (1,1)	NIE p=0,2*
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*p-wartość przedstawiona w publikacji

### 3.11.1.7. Możliwość odstawienia terapii TBZ (osiągnięcie efektu terapeutycznego)

W badaniu *Burke 1989* u żadnego chorego nie uznano za możliwe odstawienie terapii TBZ podczas około 28-miesięcznego okresu obserwacji.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**

**Częstość występowania możliwości odstawienia terapii TBZ (osiągnięcie efektu terapeutycznego)**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres)	TBZ	
			n (%)	N
<b>Możliwość odstawienia terapii TBZ (osiągnięcie efektu terapeutycznego)</b>				
<i>Burke 1989</i> (OBSW)	Akatyzja późna	27,6 (1,2; 96) mies.*	0 (0,0)	12
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*okres obserwacji dla wszystkich 48 chorych obserwowanych w badaniu

### **3.12. Ocena bezpieczeństwa tetrabenazyny – badania jednoramienne (pojedyncze ramiona z badań)**

Na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego niemożliwe było porównanie profilu bezpieczeństwa tetrabenazyny względem PLC. Dlatego też analizie poddano wszelkie dostępne dane odnoszące się do oceny bezpieczeństwa interwencji badanej w populacji docelowej.

W związku z powyższym, profil bezpieczeństwa tetrabenazyny w populacji docelowej oceniono na podstawie 6 badań eksperymentalnych: *Kertesz 2015, Ondo 1999, Watson 1988, Jankovic 1982, Asher 1981, Kazamatsuri 1973* oraz 6 badań obserwacyjnych *Miguel 2017: Kenney 2007, Jankovic 1997, Stacy 1993, Kang 1986 i Burke 1982* w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych – badanie *Miguel 2017*;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem – badanie *Stacy 1993*;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badania *Kertesz 2015, Kenney 2007, Ondo 1999, Jankovic 1997, Watson 1988, Kang 1986, Burke 1982, Jankovic 1982, Asher 1981, Kazamatsuri 1973*;
- ⊗ wynik w skali GDS – badanie *Kertesz 2015*.

Z uwagi na zróżnicowaną metodykę, okresy obserwacji oraz często niewielką liczebność grup, częstość występowania poszczególnych zdarzeń/działań zestawiono w zbiorczych tabelach, a ich wyniki mają jedynie charakter poglądowy i należy je interpretować z ostrożnością.

### 3.12.1. Działania niepożądane

W badaniu *Miguel 2017* działania niepożądane wystąpiły po okresie leczenia, którego mediana wynosiła 40 miesięcy (zakres: 1; 144). Najczęściej raportowano objawy parkinsonizmu (40% chorych).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres)	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
<b>Działania niepożądane</b>					
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	Ogółem	21 (60,0)*	35
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	Ogółem	3 (8,6)	35
			Akatyzja	1 (2,9)	35
			Senność	1 (2,9)	35
			Splątanie	1 (2,9)	35
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	Parkinsonizm	14 (40,0)	35
			Dyskineza późna	0 (0,0)	35
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
<i>Miguel 2017</i> (OBSW)	Dyskineza późna	40 (1; 144) mies.	Wysypka	1 (2,9)	35
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

\*u każdego chorego raportowano pojedyncze działanie niepożądane

### 3.12.2. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem

W badaniu *Stacy 1993* w czasie około 25-30-miesięcznego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem TBZ raportowano u 43% chorych. Przypadki parkinsonizmu określono jako zdarzenia zależne od dawkowania leku. Warto zauważyć, iż w badaniu wszystkie raportowane zdarzenia ustąpiły po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki TBZ.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
Stacy 1993 (OBSW)	Dyskineza późna	30,3 (31,0) mies. 25,6 (28,3) mies.*	Ogółem	43 (43,0)^	100
			Depresja, dysfagia, halucynacje, senność	9 (9,0)^	100
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Stacy 1993 (OBSW)	Dyskineza późna	30,3 (31,0) mies. 25,6 (28,3) mies.*	Parkinsonizm^^	36 (36,0)^	100
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

\*czas trwania leczenia podano jedynie w podziale na chorych ze współwystępowaniem stereotypii (30,3 mies.) lub dystonii (25,6 mies.)

^wszystkie zdarzenia ustąpiły po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki TBZ

^^zdarzenie określane jako zależne od dawki leku

### 3.12.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 44,4% chorych w badaniu *Kertesz 2015*, oraz u 42,9% chorych w badaniu *Kang 1986*. W badaniu *Kang 1986* najczęściej występowała depresja oraz parkinsonizm (po 33,3% chorych). Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu tym nie podano okresu obserwacji, zatem niemożliwe było określenie długości ekspozycji na TBZ.

Zdarzenia niepożądane u chorych z TD w badaniu *Jankovic 1982* raportowano u 3 z 4 chorych. W badaniu *Jankovic 1997* podano informację, iż u żadnego chorego nie raportowano dyskinezy późnej, nie odnotowano też trwałych zdarzeń niepożądanych, w szczególności nieprawidłowości systemowych czy też w wynikach badań diagnostycznych krwi.

W badaniu *Asher 1981* podano informację, iż stosowanie TBZ u chorych z dyskinezą późną nie prowadziło do widocznych zmian zachowania oraz nie wymagało zmian w stosowanej dotychczas terapii przeciwpsychotycznej.

W badaniu *Ondo 1999*, żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie miało nasilenia większego niż łagodne. Jedynymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: sedacja oraz parkinsonizm o łagodnym nasileniu (po 5 przypadków).



W badaniu *Kenney 2007* nie stwierdzono przypadków dyskinezy późnej u chorych, pomimo, iż u niektórych chorych ekspozycja na TBZ wynosiła 21 lat.

W badaniu *Kazamatsuri 1973* nie raportowano żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących TBZ.

W badaniu *Watson 1988* raportowane zdarzenia niepożądane były nieznaczne, związane z dawką TBZ oraz miały charakter przemijający. Jako jedyne zdarzenia wymagające uwagi wymieniano ślinotok (2 przypadki) oraz objawy parkinsonizmu z występującym drżeniem (1 chory).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres/SD)	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	Około 1,4 mies.	Ogółem	3 (75,0)	4
<i>Kertesz 2015</i> (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.		4 (44,4)	9
<i>Kang 1986</i> (OBSW)	Dystonia późna	b/d		9 (42,9)	21
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	Dyskineza późna	32,19 (0,8; 180) mies.	Trwałe zdarzenia niepożądane ogółem	0 (0,0)	93
	Dystonia późna	35,41 (0,3; 171) mies.		0 (0,0)	82
<i>Kazamatsuri 1973</i> (EKSP sekwencyjne)	Dyskineza późna	4,2 mies. <sup>^</sup>	Istotne zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	6
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
<i>Kang 1986</i> (OBSW)	Dystonia późna	b/d	Depresja	7 (33,3) <sup>^^</sup>	21
<i>Kertesz 2015</i> (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.		3 (33,3) <sup>*</sup>	9
<i>Asher 1981</i> (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	0,7 mies.	Widoczne zmiany w zachowaniu	0 (0,0)	10
<i>Jankovic 1982</i> (EKSP cross-over)		Około 1,4 mies.	Spowolnienie	1 (25,0)	4



Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres/SD)	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
Kang 1986 (OBSW)	Dystonia późna	b/d	Stan euforyczny	1 (4,8)	21
		b/d	Halucynacje	1 (4,8)	21
		b/d	Dezorientacja	1 (4,8)	21
Kertesz 2015 (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	Ostra akatyżja	1 (11,1)**	9
Jankovic 1982 (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	Około 1,4 mies.	Niepokój	1 (25,0)	4
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Jankovic 1997 (OBSW)	Dyskineza późna	32,19 (0,8; 180) mies.	Dyskineza późna	0 (0,0)	93
	Dystonia późna	35,41 (0,3; 171) mies.		0 (0,0)	82
Kenney 2007 (OBSW)	Dyskineza późna	30 (3,6; 135,6) mies.		0 (0,0)	149
Kang 1986 (OBSW)	Dystonia późna	b/d	Parkinsonizm	7 (33,3)	21
Kertesz 2015 (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.		2 (22,2)***	9
Jankovic 1982 (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	Około 1,4 mies.	Parkinsonizm o łagodnym nasileniu	1 (25,0)	4
Ondo 1999 (EKSP)		4,7 (2,4) mies.		5 (26,3)	19
Watson 1988 (EKSP)		>48 mies.	Parkinsonizm z drżeniem	1 (4,3)	23
Kang 1986 (OBSW)	Dystonia późna	b/d	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )	1 (4,8)	21
Burke 1982 (OBSW)		39,6 (10,0; 132) mies.	Atrofia mózgu	3 (15,8) <sup>#</sup>	b/d
		39,6 (10,0; 132) mies.	Łagodna atrofia mózdzku	0 (0,0) <sup>#</sup>	19
Kertesz 2015 (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	Sedacja	1 (11,1)	9
Ondo 1999 (EKSP)	Dyskineza późna	4,7 (2,4) mies.	Sedacja o łagodnym nasileniu	5 (26,3) <sup>^^</sup>	19
Kertesz 2015 (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	Pogorszenie drżenia	1 (11,1)	9
Jankovic 1982 (EKSP cross-over)	Dyskineza późna	Około 1,4 mies.	Ślinotok	1 (25,0)	4
			Chwiejność chodu	1 (25,0)	4
Kang 1986 (OBSW)	Dystonia późna	b/d	Jednostronne drżenie mięśni nogi	1 (4,8)	21
		b/d	Ostre reakcje dystoniczne	1 (4,8)	21

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS, średnia (zakres/SD)	Punkt końcowy	TBZ	
				n (%)	N
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
<i>Kertesz 2015</i> (EKSP)	<b>Drżenie późne</b>	<b>1,4 mies.</b>	Przydech	1 (11,1)	9
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
<i>Kang 1986</i> (OBSW)	<b>Dystonia późna</b>	<b>b/d</b>	Wymioty	1 (4,8)	21
<i>Watson 1988</i> (EKSP)	<b>Dyskineza późna</b>	<b>&gt;48 mies.</b>	Ślinotok	2 (8,7)	23
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
<i>Kang 1986</i> (OBSW)	<b>Dystonia późna</b>	<b>b/d</b>	Letarg	4 (19,0)	21
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	<b>Dyskineza późna</b>	<b>32,19 (0,8; 180) mies.</b>	Choroby układowe	0 (0,0)	93
	<b>Dystonia późna</b>	<b>35,41 (0,3; 171) mies.</b>		0 (0,0)	82
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>					
<i>Jankovic 1997</i> (OBSW)	<b>Dyskineza późna</b>	<b>32,19 (0,8; 180) mies.</b>	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	0 (0,0)	93
		<b>35,41 (0,3; 171) mies.</b>		0 (0,0)	82
<i>Burke 1982</i> (OBSW)	<b>Dystonia późna</b>	<b>39,6 (10,0; 132) mies.</b>	Znaczące nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych	0 (0,0) <sup>#</sup>	19
<b>GRADE: jakość danych – średnia (badanie <i>Ondo 1999</i>), niska (badanie <i>Kenney 2007</i>, <i>Jankovic 1982</i>, <i>Asher 1981</i>, <i>Kazamatsuri 1973</i>) i bardzo niska (badanie <i>Kertesz 2015</i>, <i>Jankovic 1997</i>, <i>Watson 1988</i>, <i>Kang 1986</i>, <i>Burke 1982</i>), waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

<sup>#</sup>w publikacji nie podano informacji czy dane te dotyczą czasu, w którym chorzy otrzymywali TBZ

<sup>^</sup>w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii przyjęto okres obserwacji dla TBZ – 4,2 mies. (18 tyg.)

<sup>^^</sup>TBZ otrzymywało 9 (42,9%) chorych z depresją jako chorobą podstawową w maksymalnej dobowej dawce 200 mg, spośród których w przypadku 3 (14,3%) chorych stwierdzono nawrót depresji – TBZ zastosowano u tych chorych w dawkach 25 mg, 150 mg oraz 175 mg

<sup>^^^</sup>1 chory nie tolerował leczenia TBZ ze względu na sedację

<sup>\*</sup>u pierwszego chorego (GDS=10) depresja wystąpiła w 3. tygodniu badania, przy stosowaniu TBZ w dawce 50 mg/dobę – po podaniu fluwoksaminy nastąpiła utrzymująca się poprawa w objawach depresji; u drugiego chorego (GDS=12) depresja razem z parkinsonizmem wystąpiła w 2. tygodniu przy stosowaniu TBZ w dawce 50 mg/dobę – u chorego konieczne było przerwanie terapii TBZ; u trzeciego chorego (GDS=14) depresja wystąpiła po 1. tygodniu badania, przy stosowaniu TBZ w dawce 25 mg/dobę – następnie objawy depresji spontanicznie ustąpiły co pozwoliło na ukończenie badania przez chorego

<sup>\*\*</sup>objawy ostrej akatyzi ustąpiły spontanicznie, chory ukończył badanie stosując TBZ w dawce 25 mg/dobę

<sup>\*\*\*</sup>objawy parkinsonizmu stwierdzono odpowiednio w 2. tygodniu oraz w 3. tygodniu badania przy stosowaniu TBZ w dawce 50 mg/dobę, w obu przypadkach przerwano terapię TBZ

### 3.12.4. Skala GDS

W badaniu *Kertesz 2015* średni wyniki w skali GDS, oceniającej występowanie depresji u chorych otrzymujących TBZ przez 6 tygodni (1,4 miesiąca) wynosił 5,2 pkt. Według danych

literaturowych wynik 0-5 wskazuje na brak depresji, natomiast wynik powyżej 5 punktów sugeruje występowanie depresji u chorego [2, 7, 22].

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Średni wynik w skali GDS**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	TBZ				MD (SD)	IS
			Wynik początkowy, średnia (SD)	N	Wynik końcowy, średnia (SD)	N		
Wynik w skali GDS								
Kertesz 2015 (EKSP)	Drżenie późne	1,4 mies.	b/d	9	5,2 (4,9)	9	n/o	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

### 3.13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[Redacted content]

<sup>16</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

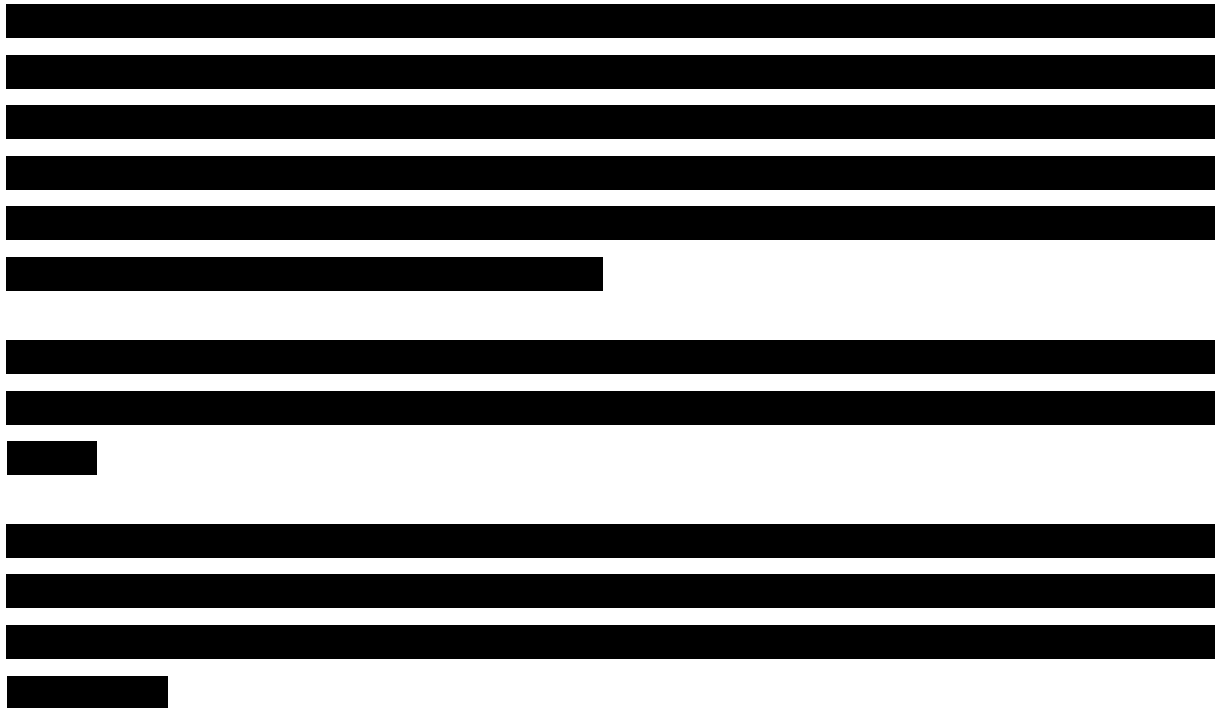
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### **3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa tetrabenazyny została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis®;*
- ⊗ *FDA 2013;*
- ⊗ *dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.*

#### **3.14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

##### **3.14.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności**

Dawkę tetrabenazyny należy dostosowywać, aby ustalić optymalną dawkę, najwłaściwszą dla danego chorego.

Po określeniu stabilnej dawki sposób leczenia należy okresowo weryfikować w kontekście choroby podstawowej oraz leków przyjmowanych jednocześnie przez chorego.

Tetrabenazyna powoduje zmniejszenie stężenia monoamin w OUN (ośrodkowy układ nerwowy), co u ludzi może powodować objawy pozapiramidowe i teoretycznie dyskinezy późne.

### **Parkinsonizm**

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

### **Sedacja i senność**

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

### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

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

### **Wydłużenie skorygowanego odstępu QTc**

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

---

## Depresja / skłonności samobójcze

Tetrabenazyna może wywoływać lub nasilać objawy depresji. Opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych u osób przyjmujących ten produkt leczniczy. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów z depresją bądź próbą samobójczą w wywiadzie, a także pacjentów z myślami samobójczymi. Chorych należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych. Ponadto należy poinformować pacjentów oraz ich opiekunów o istniejącym ryzyku i pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niepokojących objawów lekarzowi prowadzącemu.

W przypadku wystąpienia depresji lub myśli samobójczych postępowanie może obejmować zmniejszenie dawki tetrabenazyny i (lub) rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym. W przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej depresji bądź myśli samobójczych należy rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny i rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym. Przyjmowanie tetrabenazyny przez pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub nasilenia napadów gniewu i zachowań agresywnych.

Stosowanie inhibitorów monoamino oksydazy (MAO, ang. *monoamine oxidase*) jest przeciwwskazane, dlatego też należy przerwać ich stosowanie na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną.

## Aktyzja, niepokój i pobudzenie

Chorych przyjmujących tetrabenazynę należy monitorować pod kątem obecności objawów pozapiramidowych i aktyzji, a także przedmiotowych i podmiotowych objawów niepokoju i pobudzenia, które mogą być wskaźnikami rozwoju aktyzji. W przypadku wystąpienia aktyzji należy zmniejszyć dawkę tetrabenazyny. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie leczenia.

## Hipotensja ortostatyczna

Tetrabenazyna w dawkach terapeutycznych może wywoływać hipotensję ortostatyczną. Należy to wziąć pod uwagę, stosując tetrabenazynę u osób, które mogą być podatne na hipotensję lub jej skutki. U chorych podatnych na hipotensję należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych przy przyjmowaniu pozycji stojącej.

---



---

## Hiperprolaktynemia

Tetrabenazyna powoduje wzrost stężenia prolaktyny w surowicy krwi u ludzi. Po podaniu dawki 25 mg zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie prolaktyny w osoczu wzrastało cztero- lub pięciokrotnie. Doświadczenia na hodowlach tkankowych wskazują, iż około jedna trzecia przypadków raka piersi u ludzi to guzy prolaktynozależne *in vitro*, co stanowi czynnik potencjalnie istotny w przypadku rozważania leczenia tetrabenazyną u chorych z rakiem piersi w wywiadzie. Mimo, że zwiększenie stężenia prolaktyny może powodować brak miesiączki, mlekotok, ginekomastię i impotencję, znaczenie kliniczne zwiększonego stężenia prolaktyny w surowicy u większości chorych jest nieznane.

Przewlekłe zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (choć nieoceniane w programie opracowywania tetrabenazyny) wiąże się z małym stężeniem estrogenu oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy. W przypadku klinicznego podejrzenia hiperprolaktynemii objawowej należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne i rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

## Wiązanie z tkankami zawierającymi melaninę

Z uwagi na wiązanie do tkanek zawierających melaninę tetrabenazyna lub jej metabolity mogą z czasem nagromadzić się w tkankach. Zwiększa to możliwość toksycznego wpływu tetrabenazyny na tkanki podczas długotrwałego stosowania. Znaczenie kliniczne wiązania tetrabenazyny do tkanek zawierających melaninę jest nieznane.

Pomimo braku konkretnych zaleceń dotyczących okresowych badań okulistycznych, należy mieć świadomość możliwości wpływu tetrabenazyny na narząd wzroku w przypadku długotrwałej ekspozycji.

## Niewydolność wątroby

Produkt leczniczy Dystardis® należy stosować ostrożnie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.

## Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tetrabenazyny u dzieci i młodzieży.

---

## Interakcja lek-choroba, nietolerancja laktozy

Produkt nie powinien być stosowany u chorych z rzadkimi zaburzeniami wrodzonymi związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

## Interakcja z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetrabenazyny nie należy stosować jednocześnie z rezerpiną i inhibitorami MAO.

Podczas stosowania produktu Dystardis® należy zachować ostrożność w podawaniu lewodopy.

W przypadku jednoczesnego stosowania tetrabenazyny z substancjami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholem, neuroleptykami, lekami nasennymi i opioidami) należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia addycyjnego efektu sedatywnego.

W przypadku jednoczesnego stosowania tetrabenazyny z lekami o działaniu neuroleptycznym (np. haloperydolem, chlorpromazyną, metoklopramidem itp.) istnieje możliwość znacznego zmniejszenia stężenia dopaminy. W związku z tym chorych tych należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów parkinsonizmu. W pojedynczych przypadkach obserwowano złośliwy zespół neuroleptyczny.

Jednoczesne stosowanie tetrabenazyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi i beta-adrenolitykami może zwiększać ryzyko hipotensji ortostatycznej.

Nie wykonywano badań dotyczących interakcji z tetrabenazyną *in vivo*, a enzymy metabolizujące są znane częściowo. Badania *in vitro* wskazują na to, że tetrabenazyna może być inhibitorem CYP2D6 i z tego względu może powodować zwiększenie stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6.

Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, iż metabolity tetrabenazyny, alfa-HTBZ i beta-HTBZ są substratami enzymu CYP2D6. Inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna, terbinafina, moklobemid oraz chinidyna) mogą powodować wzrost stężenia aktywnych metabolitów alfa-HTBZ and beta-HTBZ w osoczu, dlatego należy łączyć je z ostrożnością.  
Może okazać się konieczne zmniejszenie dawki tetrabenazyny.

Tetrabenazynę należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, w tym lekami przeciwpsychotycznymi (np. chlorpromazyna, tiorydazyna), antybiotykami (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna) oraz lekami antyarytmicznymi klasy IA i III (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol).

### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma wystarczających danych odnośnie do stosowania tetrabenazyny u kobiet w ciąży, a potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Tetrabenazyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że nie jest dostępne inne leczenie. W razie konieczności leczenia tetrabenazyną należy zaprzestać karmienia piersią.

### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować chorych, że tetrabenazyna może powodować senność i w ten sposób wpływać na ich zdolność wykonywania czynności złożonych (prowadzenie pojazdów, obsługiwanie maszyn itd.), w różnym stopniu w zależności od dawki i indywidualnej podatności.

#### 3.14.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

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

Tabela 36.

**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Dystardis®**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Bardzo często
	Lęk, bezsenność, splątanie	Często
	Dezorientacja, nerwowość	Brak danych
Zaburzenia układu nerwowego	Senność (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach)	Bardzo często
	Zaburzenia świadomości	Niezbyt często
	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Rzadko
	Ataksja, akatyzja, dystonia, zawroty głowy, amnezja	Brak danych
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja	Często

	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
	Bradykardia, ból w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej, hipotensja ortostatyczna	Brak danych
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia	Często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ciężki zespół pozapiramidowy w tym sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego	Niezbyt często
	Uszkodzenie mięśni szkieletowych	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Nieregularny cykl miesięczkowy	Brak danych
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Hipotermia	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Dystardis®* [45]

### 3.14.2. FDA 2013

Odnaleziony dokument dotyczy leku Xenazine® zarejestrowanego w leczeniu osób z chorobą Huntingtona (HD, ang. *Huntington disease*).

Tetrabenazyna została zatwierdzona przez FDA w 2008 roku, jednocześnie dla zachowania pewności, że korzyści przewyższają ryzyko wiążące się ze stosowaniem tego leku, utworzona została strategia oceny i minimalizacji ryzyka (REMS, ang. *risk evaluation and mitigation strategy*). REMS powstała w celu informowania pracowników służby zdrowia o ryzyku wiążącym się ze stosowaniem TBZ (produkt leczniczy Xenazine®). Zapisy REMS zaktualizowano ostatnio w 2013 roku.

Podwyższone ryzyko związane ze stosowaniem TBZ stwierdzono w odniesieniu do występowania przypadków depresji i prób samobójczych, właściwym dostosowywaniem dawki i dawkowaniem oraz interakcjami z silnymi inhibitorami CYP2D6. W ramach minimalizacji ryzyka wprowadzono plan komunikacji (m.in. spotkania ze specjalistami, rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych) oraz harmonogram oceny leku (kolejne oceny powinny zostać przeprowadzone po 1,5 roku, 3, 4, 6 i 7 latach od momentu dopuszczenia do obrotu).

#### **Ostrzeżenia:**

Ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Xenazine® obejmują przede wszystkim depresję i próby samobójcze. Wymieniane szczegółowe ostrzeżenia to:

- ⊗ podwyższone ryzyko wystąpienia depresji oraz myśli i zachowań samobójczych u chorych z HD;
- ⊗ należy rozważyć czy ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych przewyższa korzyści kliniczne związane z kontrolą ruchów mimowolnych;
- ⊗ należy monitorować chorego pod kątem wystąpienia lub nasilenia objawów depresji, myśli lub zachowań samobójczych lub też nietypowych zmian w zachowaniu;
- ⊗ należy poinformować chorego oraz opiekunów o występującym ryzyku i pouczyć o zgłaszaniu istotnych zmian w zachowaniu do lekarza prowadzącego;
- ⊗ wymagana jest ostrożność w przypadku leczenia chorego u którego w przeszłości występowała depresja lub myśli bądź zachowania samobójcze;
- ⊗ lek jest przeciwwskazany u chorych, u których aktualnie występują myśli lub zachowania samobójcze oraz u chorych z nieleczoną lub niewłaściwie leczoną depresją.

Dawkowanie powinno być zindywidualizowane i należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki leku, szczególnie monitorując chorego pod kątem wystąpienia opisanych wyżej działań niepożądanych.

Należy także zachować ostrożność podczas dodawania terapii silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyna, fluoksetyna lub kwinidyna) u chorych otrzymujących ustabilizowaną dawkę leku Xenazine®. Maksymalna dobową dawką TBZ nie powinna wówczas przekraczać 25 mg.

### **Środki ostrożności:**

- ⊗ należy okresowo oceniać korzyści ze stosowania leku Xenazine® i potencjalne zdarzenia niepożądane takie jak pogarszający się nastrój, pogarszanie się funkcji poznawczych, sztywność oraz funkcjonowanie chorego;
- ⊗ nie należy przekraczać dawki 50 mg/dobę (lub 25 mg/dobę w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2D6);
- ⊗ należy zakończyć leczenie TBZ w przypadku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego;
- ⊗ należy zredukować dawkę leku lub zakończyć leczenie jeśli wystąpią: niepokój, pobudzenie, akatyzyja lub parkinsonizm;
- ⊗ należy monitorować chorego pod kątem wystąpienia dysfagii i zapalenia płuc;
- ⊗ sedacja lub senność mogą ograniczać możliwość prowadzenia pojazdów lub obsługi złożonych maszyn;

- ⊗ alkohol lub inne środki uspokajające mogą nasilać senność i sedację;
- ⊗ nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami powodującymi wydłużenie odcinka QTc;
- ⊗ należy zakończyć leczenie TBZ jeśli po zastosowaniu razem z lekami redukującymi lub antagonizującymi dopaminę wystąpi nasilenie objawów pozapiramidowych.

### Zdarzenia niepożądane:

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania TBZ są: sedacja/senność, zmęczenie, bezsenność, depresja, akatyzja, lęk i nudności.

### 3.14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [46] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania TBZ w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

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

**Tabela 37.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tetrabenazyną**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia (>20 przypadków)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	274	Zapalenie płuc (119), zakażenie dróg moczowych (53)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	40	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	21	-
Zaburzenia układu immunologicznego	20	-
Zaburzenia endokrynologiczne	5	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	136	Odwodnienie (43), zmniejszenie apetytu (41)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia (>20 przypadków)
Zaburzenia psychiczne	713	<b>Myśli samobójcze (171)</b> , bezsenność (88), niepokój (80), podniecenie (60), agresja (56), stan splątania (45), nieprawidłowe zachowanie (42), próba samobójcza (37), zniecierpliwienie (36), halucynacje (33), złość (25), drażliwość (23)
Zaburzenia układu nerwowego	765	Senność (90), dyskineza (89), napad padaczkowy (64), drżenie (61), parkinsonizm (60), zawroty głowy (56), udar mózgu (46), zaburzenia równowagi (43), zaburzenia poruszania (35), dystonia (35), utrata przytomności (31), dyzartria (30), ból głowy (29), płasawica (27), dyskineza późna (28), upośledzenie pamięci (26), zaburzenia mowy (26), sedacja (25), ślinotok (22), zaburzenia poznawcze (21)
Zaburzenia w obrębie oka	53	-
Zaburzenia ucha i błędnika	12	-
Zaburzenia serca	132	Zawał mięśnia sercowego (29), zatrzymanie krążenia (21)
Zaburzenia naczyniowe	70	Niedociśnienie (23), nadciśnienie tętnicze (20)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	248	Duszność (53), zachłystowe zapalenie płuc (49), przydech (26)
Zaburzenia żołądka i jelit	279	Dysfagia (99), wymioty (49), nudności (48), biegunka (27)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	20	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	64	Nadmierna potliwość (22)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	177	Skurcz mięśni (34), sztywność mięśni (32)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	76	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	9	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	98	Płasawica Huntingtona (89)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 459	<b>Zgon (992)</b> , zaburzenia chodu (70), nieskuteczność leku (56), zmęczenie (54), astenia (38), gorączka (37), złe samopoczucie (37), płacz (35), nieprawidłowe samopoczucie (31), interakcje leku (30), ból (29), pogorszenie stanu zdrowia (24)
Badania diagnostyczne	206	Zmniejszenie masy ciała (52), zwiększenie masy ciała (20)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	814	<b>Użycie leku poza zarejestrowanym wskazaniem (292)</b> , <b>upadek (168)</b> , błędne podane leku (131), przepisanie zbyt dużej dawki (112), intencyjne użycie leku (60), pominięcie dawki leku (37)
Uwarunkowania społeczne	83	Utrata niezależności w wykonywaniu codziennych zajęć (31), niezgodne stosowanie leczenia (21)
Procedury medyczne i chirurgiczne	269	<b>Hospitalizacja (179)</b>



Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia (>20 przypadków)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	10	-
Ogółem		6 053

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, z kategorii urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, a także zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego i zaburzeń psychicznych. Zdecydowanie najczęściej raportowanym zdarzeniem był zgon (992 przypadki). Jednakże należy pamiętać, iż tetrabenazyna jest często podawana osobom z zaburzeniami psychicznymi oraz chorobami prowadzącymi do trwałej niepełnosprawności, tym samym należy uwzględnić, większy wpływ choroby podstawowej na zgon, aniżeli ewentualnego takiego działania niepożądanego TBZ. Spośród innych często raportowanych zdarzeń wymienia się: użycie leku poza zarejestrowanym wskazaniem, myśli samobójcze, hospitalizację oraz upadek.

## 4. Ograniczenia

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

- ⊕ badania porównujące tetrabenazynę względem komparatora stanowiły w większości badania o metodyce krzyżowej lub sekwencyjnej, w których analizę wyników oparto na porównaniach danych pochodzących z grup zależnych (badania *Jankovic 1982*, *Asher 1981*, *Kazamatsuri 1973*, *Kazamatsuri 1972* i *Burke 1982*). Jakość danych pochodzących z tych badań oceniono jako niską. W badaniach eksperymentalnych nie podano informacji na temat okresu wymywania, co uniemożliwiło określenie ewentualnego wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) jako błędu systematycznego tych badań. W badaniu *Burke 1982* chorzy do obu porównywanych grup pochodzili z tej samej kohorty – w związku z czym w tym wypadku również analiza dotyczyła grup zależnych. Możliwe było jednak wyodrębnienie podgrupy chorych, dla których przeprowadzono porównania jak dla grup niezależnych, niemniej jednak ograniczało się to jedynie do porównania 11 vs 3 chorych, co uniemożliwiło otrzymanie wiarygodnych statystycznie wyników. Przedstawione obliczenia należy więc traktować z ostrożnością. W badaniu *Kang 1986* porównywano grupę 21 chorych leczonych TBZ z 12 otrzymującymi BSC;



- ⊗ nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby porównanie profilu bezpieczeństwa TBZ względem komparatora. Niemniej jednak przedstawiono wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tetrabenazyny z dostępnych danych klinicznych, oraz dane pochodzące z przeszukiwania baz dodatkowych również w szerszym wskazaniu niż populacja docelowa;
- ⊗ w przypadku żadnego wyniku z badań włączonych do analizy, porównujących TBZ z komparatorem, niemożliwe było określenie siły interwencji;
- ⊗ do analizy włączono badania o niewielkiej liczebności chorych stanowiących populację docelową – badanie *Jankovic 1982* (4 chorych), badanie *Kazamatsuri 1973* (6 chorych), grupy BSC w badaniach *Kang 1986* i *Burke 1982* (12 i 11 chorych). Ponadto z części włączonych badań analizowano wyłącznie podgrupy chorych, spełniających kryteria włączenia do analizy;
- ⊗ w badaniach *Jankovic 1997* i *Paleacu 2004* raportowano znaczącą utratę chorych – 55% i 35%, natomiast w badaniach *Jankovic 1988*, *Burke 1982* i *Jankovic 1982* nie podano informacji na temat utraty chorych;
- ⊗ w 2 badaniach eksperymentalnych *Kertesz 2015* oraz *Ondo 1999* chorych poddano ocenie w skali AIMS, stanowiącej rekomendowaną skalę do oceny nasilenia objawów u chorych. Opis metodyki dotyczącej posługiwania się tą skalą w ocenie chorych był ograniczony, w szczególności w badaniu *Kertesz 2015* (nie podano czy podany wynik dotyczył wszystkich pytań 1-10, czy jednej z części, np. pytań 1-7). Jak podkreślono w rozdziale 3.11.1.1, w związku z powyższym ograniczeniem niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie czy wyniki między badaniami można porównywać (skala składa się z odmiennie ocenianych części, natomiast nie odnaleziono danych literaturowych odnoszących się do „złotego standardu” interpretacji wyników uzyskanych na podstawie tej skali). Niemniej jednak zgodnie z przyjętymi wartościami granicznymi tej skali, określającymi ciężkość dyskinezy, zauważyć można, iż w badaniu *Ondo 1999* uzyskano redukcję nasilenia objawów z postaci ciężkiej do umiarkowanej oraz z umiarkowanej do łagodnej;
- ⊗ w większości badań odpowiedź na leczenie u chorych oceniano na podstawie zróżnicowanych, niezwalidowanych skali skonstruowanych przez badaczy prowadzących badanie. W związku z czym porównywanie wyników między badaniami było utrudnione. W badaniu *Kertesz 2015* oraz *Paleacu 2004* chorych

oceniano w skali CGIC. W drugim z tych badań przyjęta punktacja oraz interpretacja znacząco różniły się od powszechnie opisywanej w literaturze. Nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności, ponieważ w publikacji nie podano odniesienia bibliograficznego do źródła opisującego przyjętą metodykę;

- ⊗ okres obserwacji w poszczególnych badaniach był bardzo zróżnicowany lub nie był podany, w związku z czym utrudniona jest interpretacja oraz porównywanie wyników z uwagi na odmienny czas ekspozycji na TBZ;
- ⊗ populację docelową we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy z dyskinezą późną o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, natomiast w większości z włączonych badań nie podano informacji o stopniu nasilenia objawów. Prawdopodobnie jednak łagodne nasilenie objawów dyskinezy nie jest na tyle uciążliwe dla chorych, aby stanowiło wskazanie do leczenia w ramach badań klinicznych oraz w praktyce klinicznej ocenianej w ramach badań obserwacyjnych;
- ⊗ według wytycznych klinicznych szczegółowo opisanych w dokumencie APD, spośród zalecanych opcji terapeutycznych stosowanych jako leczenie z wyboru chorych z TD wymienia się: próbę odstawienia lub zmniejszenia dawki LPP czy też zmiany LPP na atypowe leki z tej grupy. W przypadku braku skuteczności ww. modyfikacji lub jeżeli przerwanie stosowania LPP nie jest opcją realnie możliwą, wskazane jest zastosowanie terapii tetrabenazyną (wskazanie zgodnie z *ChPL Dystardis*®). W związku z ograniczonymi informacjami podanymi w publikacjach badań włączonych do analizy, niemożliwe było przedstawienie wyników dla TBZ w podziale na poszczególne subpopulacje w zależności od wcześniejszych prób modyfikacji leczenia LPP;
- ⊗ w badaniu *Burke 1982* w grupie BSC uczestniczył 1 chory poniżej 18. roku życia, a w badaniu *Kang 1986* średnia wieku wszystkich chorych wynosiła 45 lat (zakres: 16; 79) – możliwe że niektórzy chorzy otrzymujący TBZ lub leki z grupy BSC byli w wieku poniżej 18 lat. W badaniu *Jankovic 1988* w grupie 15 chorych z dystonią późną, średnia wieku w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych wynosiła 36,1 lat (zakres: 2 do 67), a średni czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ wynosił 3,9 lat (zakres: 0,2; 21), co oznacza, że TBZ mogła być podawana również niepełnoletnim chorym;

- ⊗ niektóre badania włączono do analizy, mimo iż nie podano wystarczających informacji na temat dawkowania TBZ, umożliwiających stwierdzenie, iż lek ten podawano zgodnie z *ChPL Dystardis®*. Jednak główne zalecenia co do dawkowania TBZ we wnioskowanym wskazaniu odnoszą się do zastosowania pierwszej niskiej dawki – 12,5 mg, a następnie stopniowego jej zwiększania, w zależności od indywidualnej reakcji chorego. We wszystkich badaniach, w których podano taką informację, pierwsza zastosowana dawka był wyższa niż zalecana – jedynie w badaniu *Miguel 2017* u części chorych zastosowano odpowiednią pierwszą dawkę TBZ (szczegółowy opis zaprezentowano w rozdziale 3.7.1). Różnice w dawkowaniu wynikają prawdopodobnie z faktu, iż dotychczas lek ten posiadał jedyne zarejestrowane wskazanie w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w płasawicy Huntingtona, w którym pierwsza zalecana dawka wynosiła 12,5 mg podawana 1-3 razy na dobę, co dopuszczało zastosowanie wyższej pierwszej dawki leku. Uznano, że powyższe nieścisłości stanowią pewne ograniczenie analizy w ocenie skuteczności, natomiast w związku ze zwiększoną możliwością wystąpienia niektórych działań niepożądanych, należy uznać to podejście za konserwatywne w analizie profilu bezpieczeństwa TBZ;
- ⊗ poszczególne badania analizowano w niniejszym raporcie różniły się między sobą pod względem stosowanego leczenia dodatkowego – w części z nich oprócz badanej interwencji chorzy mogli otrzymywać inne terapie (w tym kontynuowane było stosowanie LPP u niektórych chorych w badaniach *Miguel 2017*, *Kertesz 2015*, *Watson 1988*, *Kang 1986*, *Burke 1989*, *Burke 1982* i *Asher 1981*). Jedynie w badaniach *Ondo 1999*, *Kazamatsuri 1973* i *Kazamatsuri 1972* niedopuszczalne było przyjmowanie innych leków stosowanych w leczeniu dyskinezy późnej. W badaniach *Kenney 2007*, *Paleacu 2004*, *Stacy 1993*, *Jankovic 1988* oraz *Jankovic 1982* nie podano informacji na temat ewentualnego leczenia dodatkowego;
- ⊗ spośród leków zaliczanych do BSC ocenianych w badaniach włączonych do analizy możliwa była ocena wyłącznie amantadyny, biperydenu, klonazepamu oraz kwasu walproinowego. Z uwagi na ograniczone informacje podane w publikacjach, niemożliwe było zidentyfikowanie czy w pozostałych badaniach oceniano inne leki rozpatrywane w ramach BSC, tj. buspiron, gabanetyna, prydynol i trazodon. Niemniej jednak należy pamiętać, iż wszystkie leki zaliczane do BSC należy traktować jako grupę leków o nieudowodnionej skuteczności;

- ⊕ objawy dyskinezy późnej mają istotny wpływ na funkcjonowanie chorego w życiu społecznym, a tym samym na jakość życia zależną od zdrowia. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano by jakość życia u chorych stosujących TBZ;
- ⊕ część badań została opublikowana w latach 70/80-tych. W związku z czym standardy postępowania, oceny, a także opieki mogły różnić się od obecnych. Dlatego też porównywanie, zestawianie wyników z badań z lat 70/80-tych do wyników z badań opublikowanych na przestrzeni ostatnich lat, może nie być wystarczająco miarodajne;
- ⊕ badanie *CPA 280-06* zostało opisane jedynie na podstawie informacji podanych w dokumencie rejestracyjnym *MHRA 2016*, w którym przedstawiono bardzo ograniczony opis badania. Niemniej jednak pomimo braku szczegółowych informacji na temat metodyki badania, utraty chorych i analizowanej populacji uznano, iż badanie to spełnia wszelkie kryteria jakie musi spełniać badanie oceniające biorównoważność leków, ponieważ zostało w pełni zaakceptowane przez MHRA w procesie rejestracji leku (jak podano w dokumencie, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA z 2010 roku [6]).

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo, a także biorównoważność stosowania tetrabenazyny względem braku aktywnego leczenia z opcjonalnym stosowaniem BSC (określanych jako PLC w badaniach eksperymentalnych), w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną.

### Ocena biorównoważności

Biorąc pod uwagę, iż w ramach włączonych badań klinicznych, chorym prawdopodobnie podawano produkt leczniczy Xenazine® (lek oryginalny), uznano za konieczne zaprezentowanie wyników badania porównującego parametry farmakokinetyczne tego produktu leczniczego z generycznym produktem leczniczym Tardiben® (tetrabenazyna zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce występująca pod nazwą handlową Dystardis®).

Na podstawie wyników badania CPA 280-06 wykazano biorównoważność obydwu produktów leczniczych. Oceny dokonywano na podstawie wartości stężenia we krwi tetrabenazyny oraz jej metabolitu (alfa-dihydrotetrabenazyny). Wnioski oparto na ocenie parametrów kluczowych do stwierdzenia biorównoważności leków względem siebie:  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  oraz  $C_{max}$ .

## Podsumowanie oceny skuteczności

### TBZ vs brak aktywnego leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC)

Porównanie TBZ względem komparatora przedstawiono na podstawie 4 badań eksperymentalnych (*Jankovic 1982*, *Asher 1981*, *Kazamatsuri 1973* i *Kazamatsuri 1972*) oraz 2 badań obserwacyjnych (*Kang 1986* i *Burke 1982*). Liczebność ocenianych grup była niewielka, a okres obserwacji w badaniach zróżnicowany (0,7-4,2 miesiące w badaniach eksperymentalnych do 40,8 miesiące w badaniu *Burke 1982*; w badaniu *Kang 1986* nie podano długości okresu obserwacji). We włączonych badaniach eksperymentalnych interwencję badaną i kontrolną otrzymywały te same grupy chorych, co wynika z metodyki badań skrzyżowanych (badanie *Jankovic 1982* i *Asher 1981*) oraz badań, w których porównywane interwencje podawano sekwencyjnie (badanie *Kazamatsuri 1973* i *Kazamatsuri 1972*). W badaniu *Burke 1982* chorzy otrzymujący TBZ lub leki z grupy BSC pochodzili z tej samej kohorty. W związku z powyższym wnioskowanie o istotności statystycznej wyników z ww. badań możliwe było tylko na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach (nie wykonywano obliczeń własnych), z wyjątkiem 8 chorych otrzymujących TBZ i 3 chorych otrzymujących BSC w badaniu *Burke 1982*, wyodrębnionych na podstawie danych jednostkowych jako grupy niezależne.

Analizując wyniki z włączonych badań stwierdzono, iż **TBZ jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z TD i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem braku aktywnego leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC).** W porównaniu z PLC, TBZ już po 2 tygodniach stosowania istotnie statystycznie redukuje częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych, tj. objawów najczęściej występujących w populacji docelowej. Wysoka skuteczność utrzymuje się przez kolejne tygodnie. Natomiast po przerwaniu podawania TBZ częstość występowania tych objawów wzrastała. Ponadto, u większości chorych po rozpoczęciu terapii TBZ w porównaniu do PLC stwierdzono odpowiedź na leczenie: co najmniej umiarkowana poprawa u 60-100% chorych. Jedynie w badaniu *Kazamatsuri 1973* u połowy chorych raportowano łagodną lub niewielką poprawę po

18 tygodniach leczenia (ocena dotyczyła jedynie 6 chorych). Analiza oceny ruchów mimowolnych wskazywała na znaczącą redukcję wyniku w zastosowanej skali po zastosowaniu TBZ względem PLC – blisko 3-krotna redukcja wyniku. Ocena powracania objawów pozapiramidowych wykazała brak istotnych różnic między grupami, zarówno biorąc pod uwagę wynik ogółem jak i zmianę wyniku w skali NOSIE-30. Można więc wnioskować, iż rozpoczęcie leczenia TBZ nie wiąże się z nawracającymi objawami pozapiramidowymi.

Ocena skuteczności TBZ względem komparatora oceniana na podstawie 2 badań obserwacyjnych wykazała, iż stosowanie TBZ względem BSC prowadzi do uzyskania odpowiedzi na leczenie u znacząco wyższego odsetka chorych – 52,4% vs 16,7% w badaniu *Kang 1986* oraz 68,4% vs 18,2% dla chorych ogółem w badaniu *Burke 1982*. Analiza wyników dla grup niezależnych w badaniu *Burke 1982* wskazała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie odpowiednio u 72,7% vs 33,3% chorych. Wyniki z badania *Kang 1986* świadczą o istotności statystycznej różnicy między grupami.

### **TBZ – uzupełniająca ocena skuteczności**

W celu uzupełnienia wyników, zaprezentowano dane z badań jednoramiennych oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną – oceny dokonano na podstawie 3 badań eksperymentalnych oraz 8 badań obserwacyjnych.

Wyniki przedstawione w badaniach włączonych do analizy jednoznacznie wskazują, iż **stosowanie TBZ w populacji docelowej wpływa na redukcję nasilenia objawów dyskinezy późnej**, a tym samym na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Analiza wyników w skali AIMS wykazała istotny statystycznie wpływ leczenia TBZ na redukcję wyniku, a co się z tym wiąże na zmniejszeniu nasilenia objawów – z nasilenia ciężkiego do umiarkowanego oraz z umiarkowanego do łagodnego (w badaniu *Ondo 1999* p-wartość <0,001). W 2 badaniach obserwacyjnych (*Jankovic 1988* i *Stacy 1993*) oceniano średnią odpowiedzi na leczenie w stosunkowo długim okresie obserwacji, wskazującą na uzyskiwanie u znacznej części chorych umiarkowanej poprawy w nasileniu objawów i bardzo dobrą/umiarkowaną poprawę w funkcjonowaniu w czasie leczenia TBZ. Na podstawie większości włączonych do analizy badań eksperymentalnych oraz badań obserwacyjnych możliwa była ocena częstości występowania odpowiedzi na leczenie, którą raportowano u większości (43-77%) chorych. Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzano natomiast u niewielkiego odsetka chorych (0-23%), natomiast pogorszenie dotyczyło wyłącznie kilku osób z obserwacyjnych badań *Jankovic 1988*, *Jankovic 1997* oraz *Kenney 2007*.



Odpowiedź na leczenie oceniano również na podstawie wyniku w skali CGIC (ocena globalnych zmian w ocenie badacza). Należy zauważyć, iż w obu badaniach, w których przedstawiono wyniki w tej skali, przyjęto odmienne punktacje oraz interpretacje wyników. Zgodnie z danymi literaturowymi prawidłową punktacją posługiwano się w badaniu *Kertesz 2015*, jednakże uzyskane w tym badaniu wyniki nie pozwalają na określenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami. Wiadomo jednak, że po zastosowaniu TBZ uzyskany średni wynik w tej skali należy interpretować jako niewielką poprawę. Dane pochodzące z badania *Paleacu 2004*, w którym posługiwano się odmienną punktacją skali CGIC, świadczą o uzyskaniu poprawy stanu klinicznego u większości chorych z TD (57-59%). Pogorszenie obserwowano zaledwie u pojedynczych chorych. Należy nadmienić, że ocena skuteczności terapii w skali CGIC jest bardzo ważna dla chorego (istotny klinicznie punkt końcowy), a każda zaobserwowana zmiana w tej skali świadczy o istotnym klinicznie wpływie zastosowanej terapii na jego stan zdrowia.

U chorych z TD otrzymujących TBZ stwierdzono również redukcję występowania ruchów mimowolnych zarówno w ogólnym wizerunku jak i we wszystkich ocenianych partiach ciała. Po kilkuletniej terapii TBZ w badaniu *Watson 1988* wszystkie oceniane grupy ruchów występowały z nasileniem nie większym niż minimalne, zaś przed rozpoczęciem leczenia ich nasilenie określano nawet jako umiarkowane do silnego, co dotyczyło m.in. objawów najczęściej występujących w TD – ruchy w obrębie twarzy, ust i języka.

Jak wskazano w jednym z badań – *Kertesz 2015*, w trakcie leczenia TBZ wykazano u chorych korzystną zmianę średniego nasilenia objawów drżenia późnego w skali TD względem wartości początkowej, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie a wg danych z badania *Burke 1989*, u żadnego chorego nie stwierdzono możliwości odstawienia TBZ.

### **Podsumowanie oceny bezpieczeństwa**

Analiza oceny bezpieczeństwa stosowania TBZ u chorych została przeprowadzona na podstawie badań jednoramiennych oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Wykorzystano w analizie wszystkie dostępne dane o bezpieczeństwie stosowania TBZ, rozszerzając także ocenę bezpieczeństwa o inne populacje chorych. **Analiza częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych wykazała akceptowalny profil bezpieczeństwa tetrabenazyny stosowanej w leczeniu chorych z TD.**

Na podstawie badania obserwacyjnego *Miguel 2017*, częstość występowania działań niepożądanych raportowano u 60% chorych, a 40% dotyczyło objawów parkinsonizmu. Czas trwania leczenia w tym badaniu był długi i wynosił 40 miesięcy, a potencjalne działanie TBZ na wywoływanie parkinsonizmu jest znane i zaliczane do specjalnych zagrożeń opisanych w *ChPL Dystardis®*. W innym długookresowym, obserwacyjnym badaniu (*Stacy 1993*), w którym oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, otrzymano zbliżone wyniki. Raportowano zdarzenia niepożądane ogółem na poziomie 43%, a parkinsonizm występował u 36% chorych. Warto zaznaczyć, że zdarzenia te w badaniu *Stacy 1993* ustąpiły po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu TBZ.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 44,4% chorych w badaniu *Kertesz 2015* oraz u 42,9% chorych w badaniu *Kang 1986*, a także u 3 spośród 4 chorych w badaniu *Jankovic 1982*. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami była depresja – 33%, parkinsonizm – do 33%, sedacja o łagodnym nasileniu – 25% i letarg – 19%. Niepokój, spowolnienie, ślinotok i chwiejność chodu również raportowano z częstością 25%, niemniej jednak były to pojedyncze przypadki w ramach badania oceniającego 4 chorych.

Dodatkowo w badaniu *Kertesz 2015* oceniano wynik w skali GDS, tj. skali oceniającej występowanie depresji u chorych. W badaniu tym wynik w skali GDS po 6 tygodniach leczenia wynosił 5,2 pkt, co świadczy o występowaniu depresji u części chorych. Niemniej jednak, ograniczone dane w publikacji nie pozwalają na wnioskowanie czy wynik ten zmienił się względem wartości początkowej. U chorych otrzymujących leczenie TBZ depresja jest określana jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, które należy ściśle monitorować przez cały okres leczenia.

### **Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Dystardis®* oraz komunikaty, ostrzeżenia i dane dla tetrabenazyny pochodzące z dokumentu wydanego przez FDA oraz z bazy ADRReports.

Spośród potencjalnych zagrożeń wynikających ze stosowania TBZ określonych w *ChPL Dystardis®* wymienia się parkinsonizm, sedację i senność, złośliwy zespół neuroleptyczny, wydłużenie skorygowanego odstępu QTc, depresję i skłonności samobójcze, akatyzję, niepokój i pobudzenie, hipotensję ortostatyczną, hiperprolaktynemię, a także ryzyko toksycznego wpływu na tkanki zawierające melaninę.



Natomiast na podstawie danych z bazy ADRReports, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: zgon, użycie leku poza zarejestrowanym wskazaniem, myśli samobójcze, hospitalizacje oraz upadek.

[REDACTED]

## Wnioski

**Analiza skuteczności tetrabenazyny względem braku aktywnego leczenia z opcjonalnym stosowaniem BSC wykazała znamienne przewagę TBZ dla kluczowych efektów zdrowotnych – ocena odpowiedzi na leczenie. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania TBZ, również w dłuższym (kilkuletnim) horyzoncie czasowym.**

Analiza profilu bezpieczeństwa tetrabenazyny wskazała na występowanie działań/zdarzeń niepożądanych powszechnie znanych jako zagrożenia związane z leczeniem TBZ. Nie wskazano natomiast nieopisanych uprzednio niepokojących przypadków działań czy zdarzeń niepożądanych, które stanowiłyby nowe ryzyko dla stosowania tej terapii. Warto wspomnieć, iż dla zachowania pewności, że korzyści przewyższają ryzyko wiążące się ze stosowaniem tego leku, utworzona została strategia oceny i minimalizacji ryzyka (REMS). Ma ona na celu informowanie pracowników służby zdrowia o ryzyku wiążącym się ze stosowaniem TBZ (dokument wydany dla produktu leczniczego Xenazine®).

Mając na uwadze korzyści płynące ze stosowania TBZ i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka z tym związane, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa tetrabenazyny jest akceptowalny.

Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż **tetrabenazyna jest uznawana za jedyny lek nakierowany na leczenie umiarkowanej lub ciężkiej postaci dyskinezy późnej**. Wszelkie pozostałe terapie stosowane w Polsce uznaje się powszechnie jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC), a u znaczącego odsetka chorych nie stosuje się obecnie żadnego aktywnego leczenia.

Na podstawie wszystkich powyższych danych stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie tetrabenazyny (leku Dystardis®) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii umiarkowanej lub ciężkiej postaci dyskinezy późnej u

dorosłych chorych, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne zalecane w ramach I linii leczenia, dotyczące modyfikacji stosowania LPP.

## 6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znamienne przewagę skuteczności tetrabenazyny względem braku aktywnego leczenia (z opcjonalnym zastosowaniem BSC), a dodatkowe dane z badań jednoramiennych i pojedynczych ramion z badań potwierdzają jej długotrwałą skuteczność. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo tetrabenazyny jest akceptowalne, również podczas kilkuletniego jej podawania.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego na poziomie pojedynczych badań oceniano tylko dla badań randomizowanych. W związku z ograniczonym opisem metodyki 3 spośród 4 z tych badań, dla niniejszej analizy stwierdzono umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (na występowanie ryzyka błędu wpływ ma niewątpliwie data publikacji badań – lata 70/80-te, a co się z tym wiąże, odmienne standardy dotyczące publikowania artykułów naukowych). Jako ryzyko niemożliwe do określenia uznano m.in. ryzyko błędu systematycznego w związku z metodyką badań skrzyżowanych oraz sekwencyjnych – ocena grup zależnych. Niemniej jednak należy zauważyć, iż dyskineza późna ma różny przebieg u poszczególnych chorych a objawy oceniane są indywidualnie i w sposób subiektywny, dlatego analiza skuteczności leku w tej samej grupie chorych jest szczególnie istotna. Specyfika tej trudnej w precyzyjnym diagnozowaniu choroby (zwłaszcza w zakresie nasilenia objawów) wymusza więc metodykę badania, w której chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę lub analizowane grupy są krzyżowane. W opisywanej populacji taka konstrukcja badania jest więc uzasadniona, jednak żeby uniknąć ryzyka wystąpienia błędu systematycznego konieczne jest zastosowanie etapu wymycia, tak by nie dopuścić do wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*). W 3 badaniach nie zastosowano okresu wymycia lub nie podano informacji na ten temat, a stosowanie innych leków wpływających na TD nie było zabronione (lub brak jest informacji na ten temat). Warto nadmienić, że według danych literaturowych za okres wymycia wystarczający do uniknięcia efektu przeniesienia można uznać czas  $\geq 5$ -krotnie większy od okresu półtrwania leku [4]. Okres półtrwania TBZ to 1,9 godz. [45], można by więc przypuszczać, że wystarczający jest okres wymycia wynoszący około 10 godz. Teoretycznie więc w każdym badaniu taki okres wymycia mógł zostać zrealizowany, ponieważ zmiana interwencji następowała np. na drugi

dzień. Jednakże w żadnym z badań nie podano informacji na temat godzinowego rozkładu podawania leków. Nie należy jednak pomijać faktu, że TBZ może mieć trwały wpływ na stan zdrowia chorych oraz tego, że w części badań chorzy mogli przyjmować także inne leki wpływające na TD.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach, czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 badania trwające, do których realizowana jest rekrutacja chorych. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak stopień nasilenia objawów oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Wnioski o jakości danych oparto m.in. na metodyce badań. Dane z większości badań włączonych do analizy uznano za dane niskiej lub bardzo niskiej jakości. Jedynie badaniu *Ondo 1999* przyznano jakość średnią. Szczegółowy opis oceny jakości danych przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych jak i na badaniach obserwacyjnych, a także badaniach długookresowych (kilkuletnich). Metodyka i okresy obserwacji badań były zróżnicowane (od kilku tygodni do kilku lat). Na homogeniczność badań mogły wpływać ewentualne różnice pod względem nasilenia objawów choroby, różnice w dawkowaniu, praktyce klinicznej oraz wcześniej stosowanego leczenia. Ponadto, porównanie wyników między badaniami było utrudnione z uwagi na różnorodność wykorzystywanych skal do oceny skuteczności leczenia. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzną analizy również oceniono na średnią. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak też badania obserwacyjne. Ogólne wnioski z badań obserwacyjnych pokrywały się z wynikami z badań eksperymentalnych, można więc przypuszczać, że uzyskane wyniki znajdują odzwierciedlenie także w polskiej praktyce klinicznej. Część badań, w szczególności badania, na podstawie których porównano TBZ z komparatorem, stanowiły badania o stosunkowo niewielkiej liczebności chorych, jednak grupy chorych włączanych do badań były zróżnicowane i można je uznać za reprezentatywne i względnie spójne z populacją wnioskowaną. Nie należy jednak zapominać, iż w niektórych badaniach przedstawiono ograniczone informacje na temat analizowanych populacji, co może wpływać na ocenę zgodności analizowanej w badaniach populacji względem populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. W większości badań nie podano czy chorzy z dyskinezą późną mieli umiarkowane lub ciężkie nasilenie objawów. Ponadto, w badaniach do oceny skuteczności terapii używano niezwalidowanych skal, na podstawie których otrzymane wyniki można interpretować jedynie z ograniczeniem co do ich istotności klinicznej w ocenianej populacji. Niemniej jednak biorąc pod uwagę fakt, iż objawy TD są bardzo indywidualne, a ich ocena w praktyce jest subiektywna, uznać należy, iż w poszczególnych badaniach klinicznych prowadzono odpowiednią ocenę nasilenia objawów, a tym samym skuteczności terapii. Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać populacje oceniane w badaniach za reprezentatywne, w związku z czym wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 4 opracowania wtórne, w których analizowane były m.in. wyniki skuteczności i bezpieczeństwa tetrabenazyny. Jakość 3 włączonych przeglądów była niska, jedynie jakość przeglądu *Bhidayasiri 2013* uznano za umiarkowaną. Opracowania te uwzględniały większość z badań włączonych do niniejszej analizy. Przegląd *Bhidayasiri 2013* posłużył do opracowania wytycznych klinicznych dla terapii stosowanych w leczeniu chorych z zespołami dyskinetycznymi – wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2013 roku (AAN, ang. *American Academy of Neurology*). Wnioski z wszystkich włączonych przeglądów systematycznych wskazują jednoznacznie na skuteczność stosowania TBZ w leczeniu objawów dyskinezy późnej. Świadczą o tym przytaczane w przeglądach wyniki m.in. w skali AIMS czy w skali oceny globalnej (ang. *global response scale*) oceniane po terapii TBZ względem wyników sprzed rozpoczęcia leczenia. Autorzy przeglądu *Chen 2012* wnioskuje o uzyskaniu istotnych statystycznie i klinicznie wyników pochodzących z badania *Ondo 1999*. Ocena profilu bezpieczeństwa w ramach odnalezionych opracowań wtórnych odnosiła się do zagrożeń

powszechnie znanych jako związane ze stosowaniem TBZ i szeroko opisanych w dokumentach opublikowanych na stronach organizacji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Co więcej jak wskazują autorzy jednego z przeglądów, porównanie różnych interwencji stosowanych w populacji docelowej względem siebie jest zdecydowanie utrudnione, z uwagi na posługiwanie się w badaniach klinicznych niejednorodnymi skalami oraz technikami statystycznymi do oceny skuteczności terapii. Dlatego też ocena skuteczności terapii na podstawie jednej grupy chorych ocenianej przed i po leczeniu może stanowić cenne źródło informacji na temat skuteczności leku.

**Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.** Zaprezentowane opracowania należy uznać za dodatkowe źródło podkreślające korzyści wynikające ze stosowania tetrabenazyny u chorych z TD.

Jak już wspomniano, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 rekordy opisujące badania kliniczne: 1 badanie trwające, podwójnie zaślepienie RCT, którego celem jest porównanie tetrabenazyny z placebo w 10-tygodniowym okresie obserwacji oraz 1 badanie otwarte prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *expanded access*) skutecznego leczenia (jakim jest TBZ) dla dzieci i dorosłych chorych z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi w Stanach Zjednoczonych Ameryki, gdzie lek ten nie jest obecnie dopuszczony do obrotu. Badania te mogą nieść ze sobą dodatkowe dowody naukowe potwierdzające skuteczność TBZ względem komparatora, jak również dane na temat wieloletniego stosowania leku. Wyniki nie są jednak dostępne.

Dyskineza późna stanowi specyficzną jednostkę chorobową, której rozwój związany jest bezpośrednio z terapią lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi przede wszystkim w takich chorobach jak schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne czy choroba dwubiegunowa. W tej grupie chorych postępowaniem z wyboru jest modyfikacja stosowanego leczenia LPP lub ich odstawienie. Niemniej jednak często nie jest to możliwe lub też nie przynosi oczekiwanych efektów, dlatego też jako niezwykle ważny uznaje się dostęp do technologii, która pomimo dalszego leczenia LPP prowadzi do łagodzenia objawów dyskinetycznych. Jak wynika z badań zaprezentowanych w niniejszej analizie, wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie / znaczącą redukcję nasilenia objawów raportowano zarówno u chorych, u których przerwano podawanie LPP (np. badania *Ondo 1999* lub *Kazamatsuri 1972*), jak również w badaniach, w których terapia LPP była kontynuowana (np. badania *Miguel 2017*, *Asher 1981*, *Watson 1988* czy *Burke 1982*). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla

tetrabenazyny (spójne z zarejestrowanym) obejmuje zarówno tych chorych, którzy przerwali lub zmodyfikowali dawkowanie LPP, jak również po przerwaniu tej terapii, nieskutkującej poprawą w nasileniu objawów TD.

[REDACTED]

Objawy dyskinezy późnej, poprzez ich charakter (ruchy mimowolne obejmujące przede wszystkim mięśnie twarzy i szyi) w szczególności wpływają na funkcjonowanie chorego w życiu społecznym. Ich większe nasilenie powoduje skrupowanie w towarzystwie, i co się z tym wiąże – izolację społeczną, mającą prawdopodobnie duży wpływ na obniżenie jakości życia chorych.

Terapia TBZ, jak wynika z danych odnalezionych w badaniach klinicznych przeprowadzonych na przestrzeni wielu lat, stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u chorych i może być stosowana niezależnie od równocześnie prowadzonej terapii LPP. Skutki stosowania tetrabenazyny są powszechnie znane i udowodnione. Co więcej warto zauważyć, iż tetrabenazyna (produkt leczniczy Tetmodis®) jest finansowana obecnie w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w płasawicy Huntingtona, których mechanizm jest zbliżony do dyskinezy późnej.

**Wszystkie powyższe informacje wskazują na występowanie niezaspokojonej potrzeby w polskich warunkach refundacyjnych, w odniesieniu do dostępności leczenia chorych w omawianym wskazaniu. Pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na uzyskanie dostępu do odpowiedniego leczenia w grupie chorych z dyskinezą późną, u których modyfikacje stosowania LPP nie przyniosły oczekiwanych skutków terapeutycznych lub nie są one możliwe.**

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie TBZ może w znaczący sposób poprawić jakość życia chorych, zwiększając szansę na zmniejszenie izolacji chorych w życiu społecznym. Szczególnie, mając na uwadze choroby podstawowe w tej grupie, których najczęściej dotyczy ryzyko wystąpienia TD (choroby neurologiczne i psychiatryczne), również ograniczające jakość życia społecznego. Ponieważ tetrabenazyna wykazuje działanie stosunkowo krótkotrwałe (okres półtrwania leku wynosi 1,9 godziny [45]), lek ten powinien być przyjmowany stale i niezasadnym wydaje się ograniczenie czasu prowadzonego leczenia.

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty omawiane w ramach niniejszej analizy, należy uznać za zasadne finansowanie tetrabenazyny w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną, powodującą niepełnosprawność i/lub skrępowanie w towarzystwie, jeżeli choroba utrzymuje się pomimo odstawienia / zmniejszenia dawki LPP, przerwanie stosowania LPP nie jest opcją realnie możliwą, bądź choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP.



## 7. Załączniki

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

Tabela 38

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Study of Efficacy and Acceptability of Tetrabenazine in the Late Dyskinetic Syndrome With Neuroleptics: A Randomized, Parallel Group, Double-blind Placebo Controlled Multicentre Trial	NCT01543321	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	Centre Hospitalier Universitaire, Amiens	RCT, podwójnie zaślepienie, fazy III, z grupą kontrolną PLC, 10-tygodniowe z TBZ podawaną w maksymalnej dawce 200 mg/dobę.	Analiza skuteczności i tolerancji TBZ w leczeniu dorosłych chorych z późnym zespołem dyskinezy spowodowanym stosowaniem neuroleptyków.	Marzec 2012	Czerwiec 2017
Compassionate Use of Tetrabenazine in the Treatment of Hyperkinesias	NCT00642057	Badanie trwające, możliwa ciągła rekrutacja chorych	Christine Hunter	Otwarte, badanie prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access</i> ), Tetrabenazyna stosowana od dawki 25 mg/dobę, stopniowo zwiększa zgodnie z praktyką kliniczną.	Zapewnienie dostępności skutecznego leczenia (TBZ) dzieciom i dorosłym chorym z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi w Stanach Zjednoczonych, gdzie TBZ nie jest obecnie lekiem dopuszczonym do obrotu.	Czerwiec 1989	Pierwotna data zakończenia: grudzień 2009 Data zakończenia: luty 2013 Data ostatniej aktualizacji danych: wrzesień 2016

Data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2017 r.



## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 39.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"tardive dyskinesia" OR "tardive dyskinesias" OR "tardive dystonia" OR "tardive dystonias" OR "tardive syndrome" OR "tardive syndromes" OR "hyperkinetic movement disorder" OR "hyperkinetic movement disorders" OR "Dyskinesia Syndrome" OR "Dyskinesia Syndromes" OR "movement disorder syndrome" OR "movement disorder syndromes" OR "TDS TD" OR "TDS-TD" OR "TDSTD" OR "Drug-Induced Dyskinesia" OR "Drug Induced Dyskinesia" OR "Drug-Induced Dyskinesias" OR "Drug Induced Dyskinesias" OR "Medication-Induced Dystonia" OR "Medication Induced Dystonia" OR "Medication-Induced Dystonias" OR "Medication Induced Dystonias"	8 856	720	6 138
#2	Tetrabenazine OR Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R" OR adv6979 OR "adv-6979" OR "adv 6979" OR "ro 1 9569" OR "ro 1-9569" OR "ro 19569" OR ro19569 OR "ro1-9569" OR "ro1 9569" OR TBZ	964 574	68	1 522*
#3	#1 AND #2	352	22 <sup>^</sup>	169
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 723 111	n/d	12 985 923**
#5	#3 AND #4	231	n/d	98

<sup>^</sup>w bazie CENTRAL (II etap) – 17 publikacji, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 5 (I etap)

\*zastosowano także deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej

\*\* zastosowano także deskryptor pt dotyczący metodyki badań

Data wyszukiwania: 05.05.2017 r.

## 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 40.**  
**Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Tetrabenazine	2
	Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R"	0
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Tetrabenazine OR Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R"	72
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Tetrabenazine	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Tetrabenazine OR Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R"	76
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Tetrabenazine OR Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R"	18
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	Tetrabenazine OR Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R"	3
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Tetrabenazyna	0
	Dystardis OR Xenazine OR Xenazina OR Tetmodis OR Nitoman OR Artesyd OR Tardiben OR "Revocon R"	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 10.06.2017 r.

## 7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 41.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Bhidayasiri 2013</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 5/11	Baza PsycINFO; Baza Ovid MEDLINE; Baza Embase; Baza Web of Science; Baza Cochrane Data przeszukania baz: 1966-2011 r. Dodatkowo: odniesienia bibliograficzne	Opracowanie wytycznych opartych na dowodach naukowych dla terapii stosowanych w leczeniu chorych z zespołami dyskinezy, w tym z dyskinezą późną.	Do przeglądu włączono 59 badań, w tym 54 badania kliniczne z grupą kontrolną: 3 badania dla TBZ. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>Kazamatsuri 1973</i> ; ⊗ <i>Jankovic 1997</i> ; ⊗ <i>Ondo 1999</i> .	Leczenie chorych tetrabenazyną wiązało się z poprawą wyniku w skali AIMS na podstawie samooceny chorego oraz poprawą w ocenie ruchów mimowolnych obserwowanych na podstawie zaślepionych nagrań wideo (p-wartość<0,001). Tetrabenazyna prawdopodobnie prowadzi do redukcji objawów dyskinezy późnej u chorych i może być rozważana jako opcja terapeutyczna w populacji docelowej. Długoterminowe dane dla TBZ nie wskazują, iż jej stosowanie może prowadzić do powstawania dyskinezy późnej, natomiast może powodować występowanie objawów parkinsonizmu. Jakość dowodów naukowych dla TBZ: spójne badania klasy III, czyli badania kliniczne z grupą kontrolną obejmujące reprezentatywną grupę chorych z wynikami analizowanymi w sposób niezależny. Poziom rekomendacji C – terapia o prawdopodobnej skuteczności. Autorzy przeglądu zwracają uwagę na fakt, iż porównanie interwencji stosowanych w populacji docelowej jest utrudnione, z uwagi na posługiwanie się w badaniach klinicznych niejednorodnymi skalami oraz technikami statystycznymi do oceny skuteczności terapii.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Chen 2012	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 4/11	Baza Cochrane Library; Baza Embase; Baza MedlinePlus; Baza PubMed Dodatkowo: odniesienia bibliograficzne, baza <i>clinical trials</i> . Data przeszukiwania baz: do maja 2012 r.	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa tetrabenazyny w leczeniu zaburzeń motorycznych, tj. dyskineza późna, dystonia, płasawica Huntingtona oraz tików ruchowych.	Do przeglądu włączono 11 badań dla chorych z TD w tym 3 badania RCT. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kazamatsuri 1972;</li> <li>⊗ Kazamatsuri 1973;</li> <li>⊗ Asher 1981;</li> <li>⊗ Jankovic 1982;</li> <li>⊗ Jankovic 1988;</li> <li>⊗ Watson 1988;</li> <li>⊗ Jankovic 1997;</li> <li>⊗ Ondo 1999;</li> <li>⊗ Paleacu 2004;</li> <li>⊗ Kenney 2007.</li> </ul>	Większość badań oceniających TBZ w leczeniu chorych z dyskinezą późną wskazuje na uzyskanie korzyści klinicznych u chorych. Tetrabenazyna prowadzi do istotnej klinicznie i statystycznie poprawy w zakresie nasilenia objawów. Poprawę raportowano za pomocą skali AIMS – o 54,2% na podstawie pytań dotyczących ruchów mimowolnych (p-wartość <0,001) oraz o 60,4% na podstawie pytań dotyczących oceny ogólnej (p-wartość <0,001). Chorzy dokonując oceny własnej skuteczności leczenia, stwierdzili wyraźną lub umiarkowaną poprawę w ocenie objawów choroby. Na podstawie wyników z 2 dużych retrospektywnych badań klinicznych, wnioskowano o wyraźnej lub umiarkowanej poprawie w nasileniu objawów TD u chorych leczonych TBZ (poprawa w skali oceny globalnej (ang. <i>global response scale</i> ) o 84% i 89%). W opinii autorów przeglądu TBZ powinna być rozważana jako skuteczna opcja leczenia u chorych z TD. Niemniej jednak potrzebne jest prowadzenie dalszych badań RCT dla TBZ.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Leung 2011</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 2/11	Baza Medline Data przeszukiwania baz: 1966 – wrzesień 2010 r. Baza Cochrane Database of Systematic Reviews. Dodatkowo: odniesienia bibliograficzne	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności tetrabenazyny w leczeniu chorych z dyskinezą późną.	Do przeglądu włączono 11 badań klinicznych, 1 studium przypadków oraz 8 opisów pojedynczych przypadków dla TBZ. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Kazamatsuri 1972;</i></li> <li>⊗ <i>Kazamatsuri 1973;</i></li> <li>⊗ <i>Asher 1981;</i></li> <li>⊗ <i>Jankovic 1982;</i></li> <li>⊗ <i>Jankovic 1988;</i></li> <li>⊗ <i>Watson 1988;</i></li> <li>⊗ <i>Jankovic 1997;</i></li> <li>⊗ <i>Ondo 1999;</i></li> <li>⊗ <i>Paleacu 2004;</i></li> <li>⊗ <i>Kenney 2007.</i></li> </ul>	Objawy dyskinezy późnej mogą wpływać na jakość życia chorych. Obecnie FDA nie zarejestrowało żadnego leku, będącego skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z TD. Na podstawie dostępnych danych klinicznych, tetrabenazyna wykazuje pewne udowodnione korzyści w skutecznym leczeniu chorych z TD. Jednakże, jak wskazują autorzy przeglądu, konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych na większych próbach chorych w celu potwierdzenia wyników uzyskanych w dotychczas przeprowadzonych badaniach.  Spośród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania TBZ wymienia się senność (13-36,5%), parkinsonizm (2,5-28,5%) oraz depresję (1,7-15%).  Jako ograniczenie do stosowania TBZ autorzy przeglądu wymieniają wysokie ryzyko wystąpienia depresji oraz wysokie koszty i konieczność wykonywania badań fenotypowych w przypadku konieczności stosowania dawek wyższych niż 50 mg/dobę.  Obecnie brakuje również wystarczających danych potwierdzających długoterminową skuteczność tetrabenazyny w leczeniu chorych z TD. Dlatego też przed rozpoczęciem terapii TBZ powinny zostać wyczerpane pozostałe zalecane opcje terapeutyczne.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Guay 2010	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 2/11	Baza Medline Data przeszukiwania bazy: 1950 – luty 2010 r. Dodatkowo: odniesienia bibliograficzne	Ocena właściwości chemicznych, parametrów farmakologicznych, farmakokinetycznych, a także wskazania terapeutycznego, tolerancji, potencjalnych interakcji z innymi lekami, dawkowania oraz sposobu podania tetrabenazyny.	Do przeglądu włączono 10 retrospektywnych badań klinicznych oraz 25 otwartych badań klinicznych dla TBZ. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <i>Watson 1988;</i></li> <li>⊗ <i>Jankovic 1997;</i></li> <li>⊗ <i>Paleacu 2004;</i></li> <li>⊗ <i>Kenney 2007;</i></li> <li>⊗ <i>Kazamatsuri 1972;</i></li> <li>⊗ <i>Kang 1986;</i></li> <li>⊗ <i>Jankovic 1988;</i></li> <li>⊗ <i>Stacy 1993;</i></li> <li>⊗ <i>Ondo 1999.</i></li> </ul>	Tetrabenazyna stanowi zalecaną formę terapeutyczną w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych, w tym dyskinezy późnej. Niemniej jednak dowody wykazujące jej skuteczność na podstawie randomizowanych badań klinicznych w tych wskazaniach są ograniczone. Istnieje potrzeba dalszych badań, w szczególności w przypadku przyjmowania TBZ w dawkach >50 mg/dobę. Co więcej brak jest danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa wieloletniego stosowania TBZ. Konieczne jest zbadanie wpływu TBZ na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych oraz zaburzeń wpływających na codzienną aktywność. Ponadto, ważne jest zbadanie interakcji tetrabenazyny z innymi lekami w celu weryfikacji zaleceń dotyczących dawkowania leków.

## 7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

**Tabela 42.**  
**Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR**

Pytanie		Publikacja			
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA			
		<i>Bhidayasiri 2013</i>	<i>Chen 2012</i>	<i>Leung 2011</i>	<i>Guay 2010</i>
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze <u>oraz</u> kryteria włączenia i wykluczenia)?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – w ramach konsensusu)?	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniem)?	TAK	TAK	TAK	NIE
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej <u>lub</u> danych nieopublikowanych)?	NIE	TAK	NIE	NIE
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	NIE	TAK
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	TAK	NIE	NIE	NIE
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	TAK	NIE	NIE	NIE

Pytanie		Publikacja			
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA			
		<i>Bhidayasiri 2013</i>	<i>Chen 2012</i>	<i>Leung 2011</i>	<i>Guay 2010</i>
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) za pomocą metody graficznej <u>lub</u> testu statystycznego, jeśli było to możliwe (≥10 badań włączonych)?	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu <u>oraz</u> każdego z włączonych badań)?	NIE	NIE	NIE	NIE
Suma punktów		5	4	2	2
Jakość przeglądu		Umiarkowana	Niska	Niska	Niska

<5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości

≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości

≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości



## 7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.6.1. Badanie CPA 280-06

CPA 280-06 [38]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte, pojedynczej dawki, dwuokresowe, dwusekwencyjne, jednoośrodkowe*</b> (jak wynika z opisu badania w dokumencie rejestracyjnym MHRA z 2016 roku, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA z 2010 roku [6] odnoszącymi się do prawidłowego przeprowadzania badań oceniających biorównoważność leków względem siebie)</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> b/d;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> b/d;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 72 godziny (pomiar parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki leku); Okres, w którym chorzy brali udział w badaniu składał się z jednorazowego podania tetrabenazyny (produkt generyczny oraz referencyjny), z uwzględnieniem 12-dniowego okresu wymywania między podaniem poszczególnych leków;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Biorównoważność stwierdzono gdy dziewięćdziesięcioprocentowy przedział ufności <math>C_{max}</math>, <math>AUC_t</math> i <math>AUC_{\infty}</math> mieścił się w przedziale 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>equivalence</i>.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osoby zdrowe, na czczo;</li> <li>⊗ wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>
INTERWENCJA
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna (produkt generyczny) w postaci tabletki, doustnie w dawce 25 mg.</p> <p><b>Interwencja referencyjna:</b> tetrabenazyna (Xenazine®, Lundbeck UK LLP) w postaci tabletki, doustnie w dawce 25 mg.</p> <p>Podczas zmiany leczenia na kolejne dawki zachowano 12-dniowy okres wymywania.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (od 0 do nieskończoności, <math>AUC_{\infty}</math>);</li> <li>⊗ pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku do czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, <math>AUC_t</math>);</li> <li>⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (<math>C_{max}</math>).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak.</li> </ul>

---

\*z uwagi na charakter badania sekwencyjnego, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych

---

## 7.6.2. Badania eksperymentalne

### 7.6.2.1. Badanie Kertesz 2015

Badanie Kertesz 2015 [37]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe<sup>#</sup></b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączano chorych z rozpoznaniem drżenia późnego hospitalizowanych w ośrodku Abarbanel Mental Health Center Bat Yam w Izraelu w okresie od stycznia 2011 do grudnia 2013 roku;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> do badania nie włączono ostatecznie 2 (16,7%) z 12 chorych z uwagi na niezgodność z wymogami badania (wycofanie się z badania), chorzy przegrali terapię po 1 i po 3 tygodniach; Ostatecznie badanie ukończyło 5 (50,0%) z 10 chorych;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 5/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie, analizowano chorych, u których dokonano oceny co najmniej jednokrotnie po włączeniu do badania. W przypadku chorych, utraconych z badania przed 6. tygodniem, oceny dokonano na podstawie danych zebranych podczas ostatniej wizyty;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> Megapharm Israel;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Izrael);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 tygodni (okres leczenia wynosił do 6 tygodni) – 1,4 miesiąca;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 65</math> lat;</li> <li>⊗ rozpoznanie drżenia późnego, definiowanego jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ występowanie niekontrolowanych ruchów oscylacyjnych z częstotliwością od 3 do 5 Hz, widoczne najbardziej podczas utrzymywania pozycji jak również podczas spoczynku oraz w czasie wykonywania ruchów ukierunkowanych;</li> <li>⊗ choroba była stwierdzana po ekspozycji na co najmniej 1 lek zaliczany do blokerów receptorów dopaminowych, w czasie 6 miesięcy od wystąpienia objawów;</li> <li>⊗ objawy drżenia utrzymujące się przez co najmniej 1 miesiąc po przerwaniu stosowania blokerów receptorów dopaminowych;</li> <li>⊗ brak odpowiedzi na terapię lekami antycholinergicznymi lub propranololem.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne – TBZ*		
Parametr	Drżenie późne	
Liczba chorych	10	
Mężczyźni, n (%)	4 (40,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	67,7 (5,3)	
Stopień zaawansowania objawów drżenia późnego przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)	2,8 (0,8)	
Wynik w skali AIMS przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)	16,1 (7,8)	
Choroba podstawowa wymagająca stosowanie leków, które doprowadziły do powstania dyskinezy późnej u	Schizofrenia	6 (60,0)
	Zaburzenia schizoafektywne	2 (20,0)
	Silna depresja i lęk	1 (10,0)

Badanie <i>Kertes</i> 2015 [37]		
chorych, n (%)	Ostre reakcje psychiatryczne	1 (10,0)
Inne choroby występujące u chorych, n (%)	Cukrzyca	4 (40,0)
	Nadciśnienie tętnicze	2 (20,0)
	Niewydolność nerek	1 (10,0)
	Choroba niedokrwienna serca	1 (10,0)
	Niedoczynność tarczycy	1 (10,0)
	Ślepota	1 (10,0)
	Krwiak podtwardówkowy <sup>^</sup>	1 (10,0)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 12,5 mg, 2 razy/dobę (25 mg/dobę), następnie dawkę zwiększano do maksymalnej dawki 75 mg, 2 razy/dobę lub do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przez 6 tygodni.</p> <p>W przypadku stwierdzenia znaczącej odpowiedzi na terapię mniejszą dawką, kontynuowano podawanie dawki uznanej za skuteczną.</p> <p>Podjęto decyzję o nieprzekraczaniu dawki 75 mg/2 razy na dobę, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oraz parkinsonizmu.</p> <p>Średnia dawka TBZ wynosiła 57,5 mg/dobę (SD: 37,3).</p> <p>Dodatkowo stosowane terapie u 7 (70,0%) chorych (u 3 (30,0%) chorych nie stosowano dodatkowego leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ paliperidon w dawce 75 mg/miesiąc;</li> <li>⊗ valporal w dawce 400 mg/dobę;</li> <li>⊗ fluwoksamina w dawce 50 mg + terapia elektrowstrząsowa;</li> <li>⊗ olanzapina w dawce 15 mg;</li> <li>⊗ aripiprazol w dawce 30 mg;</li> <li>⊗ flufenazyna w dawce 25 mg/miesiąc;</li> <li>⊗ amisulpiryd w dawce 800 mg + karbamazepina w dawce 800 mg.</li> </ul>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stopień nasilenia objawów drżenia późnego (TS);</li> <li>⊗ wynik w skali AIMS;</li> <li>⊗ wynik w skali CGIC;</li> <li>⊗ wynik w skali GDS;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak.</li> </ul>		

<sup>#</sup>w publikacji podano informację, iż wyniki porównywano u chorych, u których dokonano co najmniej 1 pomiaru po randomizacji; należy zwrócić uwagę, iż jest to najprawdopodobniej błąd publikacji, ponieważ badanie to było jednoramienne i nie wspomniano w opisie metodyki o jakiegokolwiek randomizacji chorych

\*dane demograficzne przedstawiono dla 10 chorych, którzy ukończyli badanie

<sup>^</sup>krwiak podtwardówkowy występował u chorego na kilka miesięcy przed rozpoczęciem badania

### 7.6.2.2. Badanie Ondo 1999

Badanie Ondo 1999 [40]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, jednoramienne, z analizą danych przed i po leczeniu, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączano chorych z rozpoznaniem dyskinezy późnej z ośrodka Baylor College of Medicine Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic w Houston;</p> <p><b>Opis randomizacji oraz zaślepienia:</b> W badaniu chorych poddawano obserwacji na podstawie nagrań wideo, które oceniano po randomizacji oraz zakodowaniu. Nagrania wideo oceniał odrębny badacz, niezaangażowany w postępowanie terapeutyczne u chorych, który był zaślepiony w odniesieniu do przydzielonego leczenia (nagrania przed terapią i po terapii). Oceny dokonywał na podstawie analizy obrazu – ocena w skali AIMS (pytania 1-7 dotyczące ruchów mimowolnych). Nagrania audio nie były dozwolone z uwagi na ryzyko odślepienia w przypadku analizy kilku chorych.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono 1 (5,0%) z 20 włączonych do badania chorych – z powodu wystąpienia sedacji konieczne było przerwanie leczenia po 3 dniach;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 5/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak podwójnego zaślepienia oraz jego opisu);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie, analizowano dane dla 19 chorych, którzy ukończyli badanie;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średni okres leczenia wynosił 20,3 tygodnia (SD: 10,4) – 4,7 (SD: 2,4) miesiąca;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ rozpoznanie dyskinezy późnej w oparciu o typowy obraz kliniczny tymczasowo związany ze stosowaniem leków antydopaminergicznych oraz o wykluczenie innej potencjalnie istotnej etiologii.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne – TBZ		
Parametr	Dyskineza późna	
Liczba chorych	20	
Mężczyźni, n (%)	5 (25,0)*	
Wiek, średnia (SD) [lata]	65,2 (10,8)*	
Czas trwania dyskinezy późnej ≥6 mies., n (%)	18 (94,7)	
Czas trwania dyskinezy późnej, średnia (SD) [mies.]	43,7 (47,1)	
Czas ekspozycji na leki stosowane w leczeniu TD, średnia (SD) [mies.]	52,1 (46,1)	
Leki, których stosowanie doprowadziło do rozwoju dyskinezy późnej, n (%)	Metoklopramid	7 (36,8)
	Haloperidol	6 (31,6)
	Chloropromazyna	2 (10,5)
	Perfenazyna	1 (5,3)
	Tietylperazyna	1 (5,3)
	Amoksapina	1 (5,3)

Badanie <i>Ondo</i> 1999 [40]		
	Flufenazyna	1 (5,3)
Choroba podstawowa wymagająca stosowanie leków, które doprowadziły do powstania dyskinezy późnej u chorych, n (%)**	Zaburzenia gastroenterologiczne	7 (36,8)
	Psychoza nieokreślona	4 (21,1)
	Schizofrenia	3 (15,8)
	Pobudzenie	3 (15,8)
	Organiczne zaburzenia mózgowe	2 (10,5)
	Zaburzenia dwubiegunowe	2 (10,5)
Wpływ przerwania leczenia choroby podstawowej na nasilenie objawów dyskinezy późnej, n (%)	Brak zmian	11 (57,9)
	Pogorszenie nasilenia objawów	4 (21,1)
	Wyciszenie objawów	2 (10,5)
	Brak danych	2 (10,5)
Występowanie innych objawów u chorych, n (%)	Parkinsonizm o łagodnym nasileniu	9 (47,4)
	Akatyzja	5 (26,3)
Klasyfikacja dyskinezy ze względu na charakter objawów, n (%)	Klasyczne ruchy stereotypowe	12 (63,2)
	Klasyczna dystonia	1 (5,3)
	Postać mieszana	6 (31,6)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 12,5 mg, 2 razy/dobę (25 mg/dobę), następnie dawkę zwiększano w odstępach tygodniowych do momentu osiągnięcia zadowalającej skuteczności lub maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 50 mg, 3 razy/dobę (150 mg/dobę).</p> <p>Średnia dawka TBZ wynosiła 57,9 mg/dobę (SD: 22,8).</p> <p>Co najmniej na 30 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu przerywano podawanie innych leków mogących wpływać na nasilenie objawów dyskinezy późnej u chorych. W czasie trwania badania niedopuszczalne było przyjmowanie innych leków stosowanych w leczeniu dyskinezy późnej.</p> <p>Przed rozpoczęciem badania 15 chorych poddało się terapii 28 lekami w celu terapii dyskinezy późnej.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki w skali AIMS;</li> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak.</li> </ul>		

\*dane dla 20 chorych wstępnie włączonych do badania; pozostałe dane demograficzne podano dla 19 chorych, których wyniki poddano analizie

\*\*w przypadku 2 chorych występowały po 2 wskazania równocześnie

### 7.6.2.3. Badanie Watson 1988

Badanie Watson 1988 [43]	
<b>METODYKA</b>	
<p><b>Badanie eksperymentalne typu seria przypadków, z analizą danych przed i po leczeniu, z zaślepieniem osób oceniających wyniki, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączano chorych z rozpoznaniem dyskinezy późnej leczonych na oddziale geriatrycznym w szpitalu Alberta w Edmonton w Kanadzie;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (badanie jednoośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Kanada);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> &gt;4 lata – &gt;48 miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
<b>POPULACJA</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ rozpoznanie dyskinezy późnej.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>	
<b>Dane demograficzne – TBZ</b>	
<b>Parametr</b>	<b>Dyskineza późna</b>
Liczba chorych	23
Mężczyźni, n (%)	5 (21,7)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	67,8 (29; 88) <sup>^</sup>
Ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne, %	>50
Stosowanie metoklopramidu prowadzące do rozwoju dyskinezy późnej, n (%)	2 (8,7)
<b>INTERWENCJA</b>	
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 12,5 mg, 3 razy/dobę, następnie dawkę zwiększano w przypadku nie uzyskania oczekiwanej odpowiedzi na leczenie. Dawkowanie dopasowywano więc do uzyskiwanej odpowiedzi. Maksymalnie stosowano dawkę 50 mg, 4 razy/dobę.</p> <p>U większości chorych kontrolę objawów dyskinezy późnej uzyskiwano przy stosowaniu dawki 25 mg, 3 razy/dobę. Dawkowanie nie było skorelowane z masą ciała ani wiekiem chorych.</p> <p>W czasie trwania badania kontynuowano stosowanie leków przeciwpsychotycznych, pomimo iż doprowadziły do powstania objawów dyskinezy późnej.</p> <p>Średnia optymalna dobowo dawka TBZ wynosiła 91,3 mg/dobę (zakres: 37,5; 150).</p>	
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki w skali oceny ruchów mimowolnych;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ parametry farmakokinetyczne.</li> </ul>	

<sup>^</sup>obliczenia własne na podstawie danych jednostkowych

#### 7.6.2.4. Badanie Jankovic 1982

Badanie Jankovic 1982 [32]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo, skrzyżowane (ang. cross-over), dwuośrodkowe</b> (z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną – N=4);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie, podano jedynie informację, iż chorych randomizowano do grupy TBZ lub PLC. Zrandomizowane nagrania wideo prowadzone w celu obserwacji objawów u chorych poddano ocenie przez grupę 6 certyfikowanych neurologów;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, chorym podawano identyczne białe tabletki zawierające placebo lub TBZ w dawce 25 mg; badacze nie byli świadomi przypisanej choremu interwencji aż do momentu zakończenia badania;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (brak opisu utraty chorych, brak opisu metody randomizacji);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Hofmann-La Roche Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni (6 tygodni TBZ + 6 tygodni PLC) – 2,8 miesiące (1,4 TBZ + 1,4 PLC);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych u chorych z ośrodków w Houston: General Clinical Research oraz the Neurosensory Center.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie zaburzenia hematologiczne, nefrologiczne, hepatologiczne oraz sercowe.</li> </ul>		
Dane demograficzne – TBZ		
Parametr	Chorzy ogółem	
Liczba chorych	20	
Mężczyźni, n (%)	9 (45,0)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	45,7 (8; 80)	
Rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, n (%)	Dyskineza późna	4 (20,0)
	Zespół Meige'a	6 (30,0)*
	Dystonia o początku w wieku dorosłym	3 (15,0)
	Dystonia choreoatetotyczna związana z encefalopatią	2 (10,0)
	Dystonia późna	1 (5,0)
	Dystonia o początku w wieku dziecięcym i tiki ruchowe	1 (5,0)
	Dystonia spazmatyczna o początku w wieku dorosłym	1 (5,0)
	Dystonia deformująca mięśnie, autosomalnie dominująca o ciężkim nasileniu	1 (5,0)
Płaszawica Huntingtona	1 (5,0)	



Badanie Jankovic 1982 [32]	
Parametr	Dyskineza późna
Liczba chorych	4
Mężczyźni, n (%)	1 (25,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	64,25 (14,52)
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 25 mg (1 tabletkę), następnie dawkę zwiększano o 1 tabletkę/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 200 mg/dobę; TBZ podawano przez 6 tygodni.</p> <p>U wszystkich chorych z dyskinezą późną TBZ podawano w dawce 200 mg/dobę.</p> <p>Średni czas trwania leczenia wynosił 4 tygodnie (SD: 1,8)<sup>^</sup>.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> Placebo podawane w analogiczny sposób jak tetrabenazynę, przez 6 tygodni.</p> <p>Średnio przez pierwsze 10 dni terapię prowadzono w warunkach szpitalnych, następnie w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>Pierwszą terapię podawano przez 6 tygodni, następnie następowała zamiana terapii, podczas gdy przez pierwszy tydzień chorych hospitalizowano, następnie kolejne 5 tygodni obserwację prowadzono w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>Dawki leku nie zwiększano w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W uzasadnionych przypadkach dawkę zmniejszano, aż do momentu ustąpienia zdarzenia.</p> <p>W przypadku wyrażenia przez chorego chęci dalszego leczenia TBZ po zakończeniu badania, dawkę leku dostosowywano indywidualnie do chorego, którego obserwowano w klinice – Movement Disorder Clinic w Houston.</p> <p>Tydzień przed rozpoczęciem badania przerywano stosowanie innych leków lub kontynuowano ich stosowanie w stałych, ustalonych dawkach przez cały czas trwania badania.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ wyniki w skali oceny ruchów mimowolnych;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe przedstawione dla populacji ogółem i dla chorób innych niż TD.</li> </ul>	

\*w tym kurcz powiek oraz dystonia dolnej części twarzy

<sup>^</sup>w publikacji podano informację, iż tyle wynosił czas leczenia, niemniej jednak nie podano czy dotyczył on wyłącznie leczenia TBZ czy łącznego podawania TBZ i PLC

### 7.6.2.5. Badanie Asher 1981

Badanie Asher 1981 [27]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo, skrzyżowane (ang. cross-over), jednośrodkowe</b> (z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną – N=10);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie; podano jedynie informację na temat ukrycia kodu randomizacji – wszystkim chorym podawano TBZ, tak aby czas podawania optymalnej dawki wynosił 3 tygodnie, następnie po dokonaniu oceny chorego, zmieniano leczenie na PLC. Nagrania wideo prowadzone w celu obserwacji objawów u chorych zbierano w 3 częściach (na początku badania, po aktywnej interwencji oraz po PLC), następnie wszystkie nagrania w częściach poddano randomizacji przez technika niezaangażowanego w badanie; Fragmenty nagrań były oceniane niezależnie przez 2 badaczy;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak; placebo podawano w formie identycznie wyglądających tabletek w identycznej liczbie; chorzy nie byli świadomi kiedy następowała zmiana interwencji i którą interwencję otrzymywali w danym momencie (TBZ lub PLC); badacze nie byli świadomi kolejności ocenianych fragmentów nagrań wideo aż do momentu zakończenia oceny;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (brak opisu utraty chorych oraz metody randomizacji);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 7 (21,1%) z 33 włączonych chorych, spośród chorych z dyskinezą późną utracono 2 (16,7%) z 12 chorych;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie (w populacji docelowej wyniki oceniano dla 26 (78,8%) chorych, którzy ukończyli badanie, w tym 10 (83,3%) z 12 chorych z dyskinezą późną);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> grant otrzymany od Muscular Dystrophy Association; Hofmann-La Roche Inc., Academic Senate of the University of California;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 tygodni (3 tygodnie na TBZ + 3 tygodnie na PLC) – 1,4 miesiąca (0,7 TBZ + 0,7 PLC);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie zaburzeń motorycznych: dyskineza późna, płasawica Huntingtona, różnorodne zaburzenia dystoniczne.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne – TBZ		
Parametr	Dyskineza późna	
Liczba chorych	10	
Mężczyźni, n (%)	4 (40,0)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	b/d (19; 69)	
Parametr	Chorzy ogółem	
Liczba chorych	26	
Rozpoznanie zaburzeń motorycznych, n (%)	Dyskineza późna	10 (38,5)
	Płasawica Huntingtona	8 (30,8)
	Dystonia uogólniona	3 (11,5)
	Dystonia segmentalna	5 (19,2)

### Badanie Asher 1981 [27]

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 25 mg, 2 razy/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg co 3 dni do osiągnięcia najwyższej skuteczności lub maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 200 mg/dobę.

Wszyscy chorzy z dyskinezą późną tolerowali TBZ w dawkach od 100 do 200 mg/dobę.

Średnia dawka TBZ u chorych wynosiła:

- ⊗ dyskineza późna: 175 mg/dobę;
- ⊗ pląsawica Huntingtona: 125 mg/dobę;
- ⊗ dystonia uogólniona: 175 mg/dobę;
- ⊗ dystonia segmentalna: 175 mg/dobę.

**Interwencja kontrolna:** Placebo podawane w analogiczny sposób jak tetrabenazyna, przez 3 tygodnie.

5 (50,0%) z 10 chorych z dyskinezą późną w czasie trwania badania kontynuowało stosowanie leków przeciwpsychotycznych przepisanych przed jego rozpoczęciem.

W przypadku uzyskania efektu terapeutycznego oraz wyrażenia chęci przez chorego po zakończeniu badania kontynuowano podawanie TBZ:

- ⊗ dyskineza późna – 7 (70,0%) chorych;
- ⊗ pląsawica Huntingtona – 7 (87,5%) chorych;
- ⊗ dystonia uogólniona – 1 (33,3%) chory;
- ⊗ dystonia segmentalna – 1 (20,0%) chory.

W przypadku chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne lub inne leki przed rozpoczęciem badania, jeżeli było to konieczne, dozwolone było kontynuowanie leczenia na ustalonych, stabilnych dawkach przez cały okres trwania badania. Dodatkowe leczenie stosowało 7 (26,9%) z 26 chorych, którzy ukończyli badanie.

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe przedstawione dla populacji ogółem i dla chorób innych niż TD.

### 7.6.2.6. Badanie Kazamatsuri 1973

Badanie Kazamatsuri 1973 [34]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, dwuramienne, z analizą danych przed i po leczeniu, jednośrodkowe</b>                      (z uwagi na kryterium interwencji oraz komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z grupy otrzymującej tetrabenazynę – N=6<sup>17</sup>);</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie; chorych leczonych przewlekłe w szpitalu Boston State Hospital zrandomizowano do 2 grup. U wszystkich chorych włączonych do badania rozpoczęto 4-tygodniowy okres, w ramach którego podawano PLC, następnie chorych podzielono na 2 grupy według wcześniejszej randomizacji i rozpoczęto podawanie aktywnego leczenia TBZ (N=6 chorych) lub haloperidolem (N=7 chorych) przez 18 tygodni, po czym przez ostatnie 4 tygodnie badania podawano chorym po raz kolejny PLC;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, pojedyncze;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> nie; podano jedynie informację, iż ocena objawów klinicznych ustnej dyskinezy przeprowadzana była przez zaślepionych lekarzy psychiatrów niezaangażowanych w proces leczenia. Ocena częstości powracania objawów pozapiramidowych oceniana w skali NOSIE wykonywana była przez zaślepiene pielęgniarki;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 2 (15,4%) z 13 chorych (grupa chorych leczonych haloperidolem), z powodu zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w 18. tygodniu leczenia po zwiększeniu dawki leku (złe samopoczucie o ciężkim nasileniu); z grupy TBZ nie utracono żadnego chorego;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5 (brak opisu metody randomizacji, pojedyncze zaślepienie, brak opisu metody zaślepienia);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> grant MH-16128 (National Institute of Mental Health) oraz Hoffman-La-Roche Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> czas trwania poszczególnych etapów badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ etap I – placebo: 4 tygodnie;</li> <li>⊗ etap II – tetrabenazyna lub haloperidol: 18 tygodni (4,2 miesiąca);</li> <li>⊗ etap III – placebo: 4 tygodnie.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie ustnej dyskinezy późnej (zespół twarzowo-policzkowo-językowo-sutkowy) na podstawie oceny fizykalnej oraz neurologicznej;</li> <li>⊗ objawy spowodowane długotrwałym stosowaniem leków przeciwpsychotycznych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne <sup>^</sup>		
Parametr	Dyskineza późna (TBZ)	Dyskineza późna (haloperidol)
Liczba chorych, n (%)	6 (46,2)	7 (53,8)
Mężczyźni, n (%)	8 (61,5)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	55,8 (41; 63)	

<sup>17</sup> wszyscy chorzy analizowani w badaniu uczestniczyli w badaniu *Kazamatsuri 1972*

Badanie <i>Kazamatsuri</i> 1973 [34]		
Czas trwania psychiatrycznej opieki hospitalizacyjnej, średnia (zakres) [lata]		29,3 (15; 41)
Ciężka aktywność dyskinezy późnej, n (%)		13 (100,0)
Choroba podstawowa wymagająca stosowania leków, które doprowadziły do powstania dyskinezy późnej u chorych, n (%)	Przewlekła schizofrenia	10 (76,9)
	Przewlekły zespół mózgowy	1 (7,7)
	Niedorozwój umysłowy	2 (15,4)
INTERWENCJA		
<p><u>I etap – placebo:</u> Chorzy otrzymywali PLC przez 4 tygodnie. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych oraz przeciwparkinsonowych było zabronione. Dozwolone natomiast było kontynuowanie stosowania innych leków tj. leków przeciwdrgawkowych lub przeciwcukrzycowych.</p> <p><u>II etap – tetrabenazyna lub haloperidol:</u> Tetrabenazynę podawano przez 18 tygodni; w pierwszych 14 tygodniach dawka wynosiła 100 mg/dobę; od 15. tygodnia TBZ podawano w dawce 200 mg/dobę*. Haloperidol podawano przez 18 tygodni, w pierwszych 14 tygodniach dawka wynosiła 8 mg/dobę; od 15. tygodnia haloperidol podawano w dawce 16 mg/dobę*.</p> <p><u>III etap – placebo:</u> Chorzy otrzymywali PLC przez ostatnie 4 tygodnie badania.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> Punkty końcowe oceniane dla stosowania TBZ względem PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych (wyniki odczytywano z wykresu tylko dla najdłuższego okresu obserwacji w każdej z analizowanych dawek TBZ);</li> <li>⊗ częstość powracania objawów pozapiramidowych (wyniki odczytywano z wykresu tylko dla najdłuższego okresu obserwacji w każdej z analizowanych dawek TBZ);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe przedstawione jedynie na wykresie dla krótszych okresów obserwacji niż najdłuższy (bardzo niska jakość danych);</li> <li>⊗ punkty końcowe dla chorych w grupie otrzymującej haloperidol;</li> <li>⊗ punkty końcowe podane wyłącznie dla etapu PLC, niepozwalające na porównanie z TBZ.</li> </ul>		

^dane demograficzne w publikacji podano dla wszystkich chorych ogółem

\*badanie zaplanowano tak, aby dawkowanie TBZ oraz haloperidolu utrzymać na stałym poziomie przez 24 tygodnie, jednakże po zaobserwowaniu braku utrzymywania się efektu terapeutycznego przy dawkach, odpowiednio: 100 mg/dobę oraz 8 mg/dobę, podjęto decyzję o 2-krotnym zwiększeniu dawek w 15. tygodniu badania

### 7.6.2.7. Badanie Kazamatsuri 1972

Badanie Kazamatsuri 1972 [35]		
METODYKA		
<p><b>Badanie eksperymentalne, z zaślepioną oceną wyników, jednoramienne, sekwencyjne, z analizą danych przed i po leczeniu, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączano chorych z rozpoznaniem ustnej dyskinezy późnej leczonych przewlekle w szpitalu Boston State Hospital; metoda sekwencyjnej zmiany leku (1 grupa chorych otrzymywała kolejno PLC-&gt;TBZ-&gt;PLC;</p> <p><b>Opis randomizacji oraz zaślepienia:</b> brak opisu metody randomizacji, podano jednak informacje, że leki podawane były przez lekarzy psychiatrów niez zaangażowanych w ocenę objawów dyskinezy. Cotygodniowa ocena objawów klinicznych ustnej dyskinezy przeprowadzana była przez lekarzy psychiatrów niez zaangażowanych w proces leczenia. Chorzy nie byli świadomi tego, że są poddawani obserwacji. Ocena częstości powracania objawów pozapiramidowych oceniana w skali NOSIE-30 wykonywana była przez zaślepienie pielęgniarki;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 4 (16,7%) z 24 chorych, w tym 2 (8,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych (złe samopoczucie o ciężkim nasileniu), 1 (4,2%) chorego z powodu zaostrzenia objawów psychotycznych oraz 1 (4,2%) chorego utracono z powodu przerwania obserwacji w ośrodku;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (badanie jednoośrodkowe);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie, wyniki dla wszystkich chorych, u których przeprowadzono pomiary w kolejnych etapach badania;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffman-La-Roche Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> czas trwania poszczególnych etapów badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ etap I początkowy: 4 tygodnie;</li> <li>⊗ etap II – placebo: 4 tygodnie;</li> <li>⊗ etap III – tetrabenazyna: 6 tygodni (1,4 miesiąca);</li> <li>⊗ etap IV – placebo: 4 tygodnie.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie ustnej dyskinezy późnej ze stwierdzeniem przez neurologa widocznych objawów.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne – TBZ		
Parametr	Dyskineza późna	
Liczba chorych	24	
Mężczyźni, n (%)	13 (54,2)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	55 (30; 81)	
Czas trwania psychiatrycznej opieki hospitalizacyjnej, średnia (zakres) [lata]	28,8 (10; 52)	
Ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne >10 lat, n (%)	24 (100,0)	
Choroba podstawowa wymagająca stosowania leków, które doprowadziły do powstania dyskinezy późnej u chorych, n (%)	Przewlekła schizofrenia	17 (70,8)
	Przewlekły zespół mózgowy	4 (16,7)
	Niedorozwój umysłowy	3 (12,5)
Terapia głęboką elektrostymulacją mózgu w wywiadzie, n (%)	7 (29,2)	

Badanie <i>Kazamatsuri</i> 1972 [35]		
Lobotomia w wywiadzie, n (%)		2 (8,3)
Klasyfikacja dyskinezy ze względu na charakter objawów, n (%)	Zespół twarzowo-policzkowo-sutkowy	8 (33,3)
	Zespół twarzowo-policzkowo-językowo-sutkowy	16 (66,7)
	Objawy płasawicze kończyn	6 (25,0)
INTERWENCJA		
<p><u>I etap początkowy:</u> Chorzy przez 4 tygodnie otrzymywali identyczne leczenie jak przed włączeniem do badania – 14 (58,3%) chorych otrzymywało leki przeciwpsychotyczne (fenotiazyna lub butyrofenon), 10 (41,7%) chorych nie otrzymywało leków z tej grupy. U 5 (20,8%) chorych stosowano leki przeciwparkinsonowe (benzatropina, triheksyfenidyl);</p> <p><u>II etap – placebo:</u> Chorzy otrzymywali PLC przez 4 tygodnie. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych było zabronione. Dozwolone natomiast było kontynuowanie stosowania innych leków tj. leków przeciwdrgawkowych lub przeciwcukrzycowych.</p> <p><u>III etap – tetrabenazyna:</u> Tetrabenazynę podawano przez 6 tygodni: przez pierwsze 2 tygodnie w dawce 50 mg/dobę, w następnych 2 tygodniach w dawce 100 mg/dobę, w ostatnich 2 tygodniach w dawce 100 mg/dobę lub 150 mg/dobę (TBZ w dawce 150 mg/dobę podawano wyłącznie chorym, z brakiem odpowiedzi na dawkę 100 mg/dobę – 9 (37,5%) chorych).</p> <p><u>IV etap – placebo:</u> Chorzy otrzymywali PLC przez ostatnie 4 tygodnie badania. Chorych wykluczano z badania, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania terapii TBZ lub w przypadku zaostrzenia objawów choroby podstawowej wymagającej przywrócenia stosowania leków przeciwpsychotycznych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> Punkty końcowe oceniane dla stosowania TBZ względem PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych (wyniki odczytywano z wykresu tylko dla najdłuższego okresu obserwacji w każdej z analizowanych dawek TBZ);</li> <li>⊗ częstość powracania objawów pozapiramidowych (wyniki odczytywano z wykresu tylko dla najdłuższego okresu obserwacji w każdej z analizowanych dawek TBZ).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe przedstawione jedynie na wykresie dla krótszych okresów obserwacji niż najdłuższy (bardzo niska jakość danych);</li> <li>⊗ punkty końcowe podane wyłącznie dla etapu początkowego oraz etapów PLC, niepozwalające na porównanie z TBZ.</li> </ul>		



## 7.6.3. Badania obserwacyjne

### 7.6.3.1. Badanie Miguel 2017

Badanie Miguel 2017 [39]			
METODYKA			
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, analiza danych z rejestru, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorych włączano kolejno z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych leczonych TBZ, których obserwowano pomiędzy 1 stycznia 2006 roku a 31 grudnia 2015 roku w ośrodku Egas Moniz Hospital Outpatient Clinic (ośrodek o 3. – najwyższym stopniu referencyjności w regionie Lizbony). Chorych w badaniu podzielono na 7 podgrup w zależności od rozpoznania (autorzy badania postanowili nie analizować danych dla grupy określonej jako „inne zaburzenia płasawicze”, z uwagi na heterogeniczność kliniczną grupy, oraz niewielką liczbę chorych);</p> <p><b>(z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną (ustno-żuchwowa) – N=35);</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono chorych (metodyka badania – retrospektywna analiza danych z rejestru);</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (badanie jednoośrodkowe);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> brak;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Portugalia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana (zakres) okresu leczenia wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dyskineza późna: 40 (1; 144) mies.;</li> <li>⊗ chorzy ogółem: 40 (1; 239) mies.;</li> <li>⊗ inne zespoły zaburzeń motorycznych: 33 (5; 145) mies.;</li> <li>⊗ płasawica Huntingtona: 72 (9; 132) mies.;</li> <li>⊗ płasawica naczyniowa: 17,5 (1; 161) mies.;</li> <li>⊗ dystonia: 90 (18; 239) mies.;</li> <li>⊗ tiki ruchowe: 6 (1; 120) mies.;</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> statystyka opisowa w celu ilościowego określenia skuteczności i bezpieczeństwa TBZ; <math>p \leq 0,01</math> dla dodatkowej analizy zależności częstości występowania działań niepożądanych od dawki TBZ, czasu po jakim te działania wystąpiły, wcześniejszego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych oraz dla oceny różnicy między chorymi u których wystąpiły i nie wystąpiły działania niepożądane;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych na podstawie oceny neurologa oraz oceny etiologii choroby – zgodnie z zaakceptowanymi kryteriami.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niewystarczający okres obserwacji;</li> <li>⊗ niewystarczająca liczba odpowiednich danych.</li> </ul>			
Dane demograficzne – TBZ			
Parametr	Chorzy ogółem	Dyskineza późna	Inne zespoły późnych zaburzeń motorycznych*
Liczba chorych	108	35	22
Mężczyźni, n (%)	49 (45,4)	16 (45,7)	3 (13,6)
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, mediana (zakres) [mies.]	24 (0; 516)	12 (2; 60)	12 (2; 96)
Wiek w momencie rozpoczęcia	64 (9; 90)	75 (35; 90)	64,5 (37; 85)



Badanie Miguel 2017 [39]				
leczenia TBZ, mediana (zakres) [lata]				
Parametr	Pląsawica Huntingtona	Pląsawica naczyniowa	Dystonia**	Tiki ruchowe***
Liczba chorych	24	12	6	9
Mężczyźni, n (%)	14 (58,3)	8 (66,7)	2 (33,3)	5 (55,6)
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, mediana (zakres) [mies.]	48 (6; 144)	4,5 (0; 24)	132 (10; 348)	114 (9; 516)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia TBZ, mediana (zakres) [lata]	54 (29; 73)	65 (53; 82)	28 (9; 67)	63 (19; 75)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna.</p> <p>Przy wystąpieniu co najmniej 2 działań niepożądanych, rozważano zmniejszenie dawki TBZ lub skrócenie czasu leczenia.</p> <p>Mediana (zakres) dawki początkowej wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 12,5 (6,25; 50) mg: dyskineza późna, chorzy ogółem, pląsawica naczyniowa;</li> <li>⊗ 12,5 (6,25; 25) mg: inne zespoły zaburzeń motorycznych, dystonia, tiki ruchowe;</li> <li>⊗ 25 (6,25; 50) mg: pląsawica Huntingtona.</li> </ul> <p>Maksymalna dobową dawką TBZ, mediana (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dyskineza późna: 37,5 (6,25; 75) mg;</li> <li>⊗ chorzy ogółem: 37,5 (6,25; 225) mg;</li> <li>⊗ inne zespoły zaburzeń motorycznych: 37,5 (12,5; 100) mg;</li> <li>⊗ pląsawica Huntingtona: 93,8 (25; 225) mg;</li> <li>⊗ pląsawica naczyniowa: 31,3 (12,5; 100) mg;</li> <li>⊗ dystonia: 37,5 (12,5; 187,5) mg;</li> <li>⊗ tiki ruchowe: 50 (12,5; 87,5) mg.</li> </ul> <p>Czas do osiągnięcia maksymalnej dobowej dawki TBZ, mediana (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dyskineza późna: 5 (0; 88) mies.;</li> <li>⊗ chorzy ogółem: 9 (0; 132) mies.;</li> <li>⊗ inne zespoły zaburzeń motorycznych: 11 (0; 52) mies.;</li> <li>⊗ pląsawica Huntingtona: 35,5 (0; 132) mies.;</li> <li>⊗ pląsawica naczyniowa: 2,8 (0; 46) mies.;</li> <li>⊗ dystonia: 7 (1; 132) mies.;</li> <li>⊗ tiki ruchowe: 6 (0; 108) mies.</li> </ul> <p>Zbierano informacje na temat przyjmowania innych leków stosowanych w celu leczenia hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, tj. neuroleptyki, leki antycholinergiczne, toksyna botulinowa benzodiazepiny oraz baklofen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dyskineza późna: 4 (11,4%) chorych, w tym neuroleptyki – 2 (5,7%) oraz toksyna botulinowa – 1 (2,9%)<sup>^</sup>;</li> <li>⊗ inne zespoły zaburzeń motorycznych: 10 (47,6%) chorych, w tym benzodiazepiny – 6 (27,3%), leki antycholinergiczne – 3 (13,6%) oraz toksyna botulinowa – 2 (9,1%);</li> <li>⊗ pląsawica Huntingtona: 15 (62,5%) chorych, w tym neuroleptyki – 14 (58,3%) oraz klonazepam – 1 (4,2%);</li> <li>⊗ pląsawica naczyniowa: 3 (27,3%) chorych, w tym klonazepam – 2 (16,7%) oraz neuroleptyki – 1 (8,3%);</li> <li>⊗ dystonia: 5 (83,3%) chorych, w tym baklofen – 3 (50,0%), benzodiazepiny – 3 (50,0%) oraz leki antycholinergiczne – 2 (33,3%);</li> <li>⊗ tiki ruchowe: 3 (33,3%) chorych, w tym neuroleptyki – 3 (33,3%) oraz toksyna botulinowa – 1 (11,1%)<sup>^</sup>;</li> <li>⊗ chorzy ogółem: 42 (38,9%) chorych.</li> </ul>				

**Badanie Miguel 2017 [39]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe przedstawione dla populacji ogółem i dla chorób innych niż TD.

\*w tym chorzy z dystonią (9 chorych), płasawicą (4 chorych), akatyzją (1 chory), tikami ruchowymi (1 chory) oraz dyskinezą późną ustno-żuchwowa ze współistniejącą płasawicą, tikami lub dystonią (7 chorych)

\*\*w tym chorzy z dziedziczną dystonią uogólnioną (1 chory), nabytą dystonią uogólnioną (1 chory z postacią jatrogenną, 1 chory z wirusowym zapaleniem mózgu, 1 chory z encefalopatią okołoporodową) oraz ze sporadyczną dystonią segmentową idiopatyczną (2 chorych)

\*\*\*w tym chorzy z zespołem Tourette'a (3 chorych z prostymi tikami ruchowymi i dźwiękowymi) oraz chorzy z przewlekłymi zaburzeniami tikowymi (6 chorych z prostymi tikami ruchowymi oraz połączonymi prostymi i złożonymi tikami ruchowymi)

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

### 7.6.3.2. Badanie Kenney 2007

Badanie Kenney 2007 [36]						
METODYKA						
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączono chorych z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych leczonych TBZ, z ośrodka Movement Disorders Clinic, Baylor College of Medicine Neurosentry Center w Houston; W publikacji analizowano dane długookresowego stosowania TBZ między styczniem 1997 a styczniem 2004 roku;</p> <p>Chorych w badaniu podzielono na grupy w zależności od rozpoznania;</p> <p><b>(z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną – N=149);</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego z 448 chorych (badanie miało charakter retrospektywnej analizy danych z rejestru);</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (badanie jednośrodkowe, brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Średnia (zakres) okresu leczenia wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>dyskineza późna: 2,5 (0,3; 11,3) lat – 30 (3,6; 135,6) miesięcy;</u></li> <li>⊗ dystonia ogółem: 3,0 (0,3; 21,6) lata;</li> <li>⊗ płasawica Huntingtona: 2,1 (0,3; 11,1) lat;</li> <li>⊗ tiki ruchowe: 1,6 (0,3; 20,4) lat;</li> <li>⊗ mioklonie: 1,7 (0,3; 9,0) lat.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>						
POPULACJA						
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, powodujących niepełnosprawność i skrępowanie, pomimo stosowanego leczenia standardowego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>						
Dane demograficzne – TBZ <sup>#</sup>						
Parametr	Dyskineza późna	Dystonia ogółem	Płasawica Huntingtona	Tiki ruchowe	Mioklonie	
Liczba chorych	149	132	98	92	19	
Mężczyźni, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	
Wiek w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych, średnia (zakres) [lata]	59,8 (2,8; 82,7)	44,6 (0,2; 78,7)	45,7 (0,1; 78,4)	12,9 (2,0; 65,8)	47,4 (1,2; 82,2)	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia TBZ, średnia (zakres) [lata]	65,0 (29,2; 86,4)	53,1 (5,6; 87,6)	52,6 (3,0; 80,2)	24,1 (8,2; 72,2)	49,3 (4,3; 82,6)	
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, średnia (zakres) [lata]	5,2 (0,0; 46,4)	8,5 (0,2; 57,5)	7,0 (0,0; 37,2)	11,3 (0,1; 64,3)	1,9 (0,1; 7,5)	
Stopień zaawansowania	Łagodne	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (5,3)
	Umiarkowane	60 (40,3)	50 (37,9) <sup>^</sup>	40 (40,8)	44 (47,8)	10 (52,6)

Badanie Kenney 2007 [36]						
objawów choroby przed rozpoczęciem leczenia TBZ, n (%)	Ciężkie	75 (50,3)	60 (45,5) <sup>^^</sup>	46 (46,9)	43 (46,7)	5 (26,3)
	Niepełnosprawność	12 (8,1)	22 (16,7) <sup>^^^</sup>	12 (12,2)	4 (4,3)	3 (15,8)
INTERWENCJA						
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 25 mg/dobę. Zwiększanie dawki następowało o 25 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki 150-200 mg/dobę lub do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W każdym przypadku dawkowanie leku dopasowywano do indywidualnej odpowiedzi na leczenie oraz występowania reakcji nietolerancji na lek.</p> <p><u>Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu:</u></p> <p>Średnia dobową dawką TBZ podczas ostatniej wizyty wynosiła 60,4 (SD: 35,7) mg. U większości chorych stosowano dawki od 50 do 75 mg/dobę, a 18,2% chorych wymagało zastosowania dawki większej niż 75 mg/dobę (zakres: 12,5; 300 mg/dobę).</p> <p>W styczniu 2004 roku TBZ była nadal stosowana u 60,4% chorych z dyskinezą późną.</p>						
PUNKTY KOŃCOWE						
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa;</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ punkty końcowe przedstawione dla populacji ogółem i dla chorób innych niż TD.</li> </ul>						

# dane demograficzne podane w publikacji dla łącznie 490 chorych, natomiast w badaniu ostatecznie analizowano grupę 448 chorych – nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

^w publikacji podano odsetek 37,4%, przyjęto liczbę n, pozwalającą otrzymać najbardziej zbliżony odsetek

^^w publikacji podano odsetek 45,8%, przyjęto liczbę n, pozwalającą otrzymać najbardziej zbliżony odsetek

^^^w publikacji podano odsetek 16,8%, przyjęto liczbę n, pozwalającą otrzymać najbardziej zbliżony odsetek

### 7.6.3.3. Badanie *Paleacu* 2004

Badanie <i>Paleacu</i> 2004 [41]		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorych włączano z grupy 150 osób z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeniami motorycznymi, otrzymujących TBZ między grudniem 1998 roku a grudniem 2002 roku w 1 z 3 ośrodków w Tel Awiw (the Neurology Service at Abarbanel Mental Health Center, the Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Tel Aviv Medical Center oraz the Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Carmel Medical Center). Ostatecznie w badaniu analizowano 121 chorych z zaburzeniami motorycznymi;</p> <p><b>(z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną lub akatyzją późną – N=21 (w tym podgrupę chorych z dyskinezą późną – N=17));</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 42 (34,7%) z 121 chorych, u których dokonano pomiarów końcowych, w tym 23 (19,0%) chorych z powodu braku odpowiedzi na leczenie, 15 (12,4%) chorych z powodu zwiększenia nasilenia objawów choroby oraz 4 (3,3%) chorych w wyniku zdarzeń niepożądanych – senność oraz osłabienie;</p> <p>Spośród chorych z dyskinezą późną, utracono 4 (23,5%) z 17 chorych, w tym po 2 (11,8%) chorych w wyniku zwiększenia nasilenia objawów choroby oraz zdarzeń niepożądanych. Na 4 chorych z akatyzją późną utracono 1 (25,0%) chorego z powodu braku odpowiedzi na leczenie;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 3 (Izrael);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średni okres obserwacji (leczenia) wynosił 22 miesiące;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ stosowanie tetrabenazyny z powodu rozpoznania hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne – TBZ		
Parametr	Chorzy ogółem	
Liczba chorych	118*	
Mężczyźni, n (%)	48 (40,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,8 (18,7)	
Czas trwania dyskinezy późnej, średnia [mies.]	93	
Rozpoznane wskazanie do leczenia TBZ, n (%)	Dyskineza późna	17 (14,4)
	Akatyzja późna	4 (3,4)
	Płasawica Huntingtona	28 (23,7)
	Kurcz powiek	7 (5,9)
	Dystonia tułowia	26 (22,0)
	Dyskineza typu <i>orobuccolingual</i>	17 (14,4)
	Tiki	9 (7,6)
	Dystonia czaszkowa	4 (3,4)

Badanie <i>Paleacu</i> 2004 [41]		
	Zespół Meige'a	4 (3,4)
	Bruksizm	1 (0,8)
	Mioklonie podniebienia	1 (0,8)
Stosowanie toksyny botulinowej przed rozpoczęciem leczenia TBZ, n (%)		0 (0,0)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 12,5 mg, 2 razy/dobę (25 mg/dobę), następnie dawkę zwiększano o 25 mg co tydzień, do osiągnięcia maksymalnej dawki 150 mg/dobę, podawaną w mniejszych dawkach 2-3 razy/dobę. Przekroczenie maksymalnej dawki dopuszczano w przypadku braku uzyskania skuteczności oraz braku działań niepożądanych.</p> <p>U większości chorych TBZ stanowiła drugą lub trzecią linię leczenia po wcześniejszym zastosowaniu leków antycholinergicznym lub benzodiazepin.</p> <p>Średnia dawka TBZ wynosiła 76,2 mg/dobę (SD: 38,4) – mediana: 75 mg (zakres: 25; 175)**.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki w skali CGIC;</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ punkty końcowe dla populacji ogólnej lub dla poszczególnych rozpoznań niespełniających kryteriów włączenia do analizy.</li> </ul>		

\* do ostatecznej analizy wyników włączono 118 chorych, dla których posiadano wystarczające dane

\*\*zidentyfikowano niezgodność danych w publikacji: w tekście publikacji podano, iż SD średniej dawki TBZ wynosiło 38,4 mg/dobę, natomiast w abstrakcie do tej publikacji podano wartości SD:22,5

### 7.6.3.4. Badanie Jankovic 1997

#### Badanie Jankovic 1997 [30]

##### METODYKA

#### Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe

**Przydział chorych do grupy:** włączono chorych z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych leczonych TBZ, z ośrodka Movement Disorders Clinic, Baylor College of Medicine Neurosensory Center w Houston.

Chorych obserwowano od 1980 roku – okres inicjujący trwał od 1980 do 1991 roku – leczenie TBZ rozpoczęto w ośrodku Neurosensory Center of the Methodist Hospital w celu monitorowania chorych w przypadku wystąpienia hipotonii ortostatycznej lub powikłań; Następnie (po 1991 r.) terapię TBZ kontynuowano w ośrodkach miejscowych; Chorych w badaniu podzielono na podgrupy w zależności od rozpoznania;

**(z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną – N=94 oraz dystonią późną – N= 82);**

#### Opis utraty chorych z badania:

- ⊗ spośród 526 chorych poddanych terapii TBZ w ośrodku, utracono 126 (24,0%) chorych, w tym 50 (9,5%) chorych z powodu braku danych z okresu obserwacji, 41 (7,8%) chorych z powodu niewystarczających danych na temat odpowiedzi na leczenie, 17 (3,2%) chorych z powodu przerwania TBZ w czasie 2 tygodni w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (2,7%) chorych z powodu przerwania TBZ w czasie 2 tygodni w wyniku braku skuteczności leczenia oraz po 2 (0,4%) chorych z powodu leczenia TBZ przed rozpoczęciem badania oraz z powodu niedostosowania się do warunków badania;
- ⊗ spośród 400 chorych włączonych ostatecznie do badania, utracono łącznie 218 (54,5%) chorych, w tym 92 (23,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 53 (13,3%) chorych z powodu braku skuteczności terapii, 29 (7,3%) chorych w wyniku spontanicznego ustąpienia zaburzeń, 20 (5,0%) z powodu zgonu (niezwiązanego z TBZ), 9 (2,3%) chorych z powodu podróży i powodów finansowych, 7 (1,8%) chorych w wyniku uzyskania lepszych efektów terapeutycznych poprzez stosowanie toksyny botulinowej, 8 (2,0%) chorych z różnych przyczyn.

**Skala NICE:** 6/8 (brak informacji, że chorych włączano kolejno, badanie jednośrodkowe);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVC;

**Sponsor:** National Parkinson Foundation and the Houston Area Parkinsonism Society;

**Liczba ośrodków:** 1 (Stany Zjednoczone Ameryki), podano informację, iż po okresie inicjującym, leczenie kontynuowane w ośrodkach miejscowych;

#### Okres obserwacji:

Średnia (zakres) okresu leczenia wynosiła:

- ⊗ dyskineza późna: 35,41 (0,3; 171) mies.;
- ⊗ dystonia późna: 32,19 (0,75; 180) mies.;
- ⊗ dystonia ogółem: 29,00 (0,75; 168) mies.;
- ⊗ syndrom Tourette'a: 20,21 (0,25; 160) mies.;
- ⊗ płasawica Huntingtona: 28,45 (2; 129) mies.;
- ⊗ mioklonie: 8,50 (1; 31) mies.;
- ⊗ inne\*: 20,84 (0,75; 85) mies.

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

##### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- ⊗ rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych,
  - ⊗ dyskineza późna definiowana jako dyskineza stereotypowa lub dystonia późna, w zależności od dominującej postaci;
  - ⊗ dystonia definiowana jako dystonia uogólniona, czaszkowa oraz szyjna.

#### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Badanie Jankovic 1997 [30]				
Dane demograficzne – TBZ				
Parametr	Dyskineza późna	Dystonia późna	Dystonia	
Liczba chorych	93	82	108	
Mężczyźni, n (%)	22 (23,7)	22 (26,8)	39 (36,1)	
Wiek w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych, średnia (SD) [lata]	63,63 (13,70)	44,76 (14,87)	37,27 (21,27)	
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, średnia (SD) [lata]	3,14 (3,75)	5,34 (7,20)	9,31 (10,75)	
Parametr	Syndrom Tourette'a	Pląsawica Huntingtona	Mioklonie	Inne*
Liczba chorych	47	29	12	29
Mężczyźni, n (%)	39 (83,0)	14 (48,3)	7 (58,3)	13 (44,8)
Wiek w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych, średnia (SD) [lata]	8,39 (7,58)	47,52 (11,47)	46,00 (20,50)	34,39 (25,54)
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, średnia (SD) [lata]	8,97 (6,38)	7,27 (3,91)	1,85 (1,56)	9,22 (11,75)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 25 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnej dawki 100 mg/dobę lub do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Następnie stosowano dawkę o najwyższej skuteczności.</p> <p>Podano informację, iż początkowa dawka 25 mg/dobę dotyczyła chorych, którzy rozpoczęli leczenie przed 1991 rokiem, u których zwiększanie dawki następowało o 25 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki 150-200 mg/dobę lub do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Większość chorych obserwowanych od 1991 roku utrzymywała terapię TBZ w dawce 25-75 mg/dobę. W każdym przypadku dawkowanie leku dopasowywano do indywidualnej odpowiedzi na leczenie oraz występowania reakcji nietolerancji na lek.</p> <p><u>Maksymalna dobową dawką TBZ – średnia (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* dyskineza późna: 96,91 (62,01) mg;</li> <li>* dystonia późna: 125,15 (72,85) mg;</li> <li>* dystonia ogółem: 112,15 (58,94) mg;</li> <li>* syndrom Tourette'a: 83,51 (41,90) mg;</li> <li>* pląsawica Huntingtona: 109,48 (53,81) mg;</li> <li>* mioklonie: 101,04 (44,03) mg;</li> <li>* inne: 98,28 (44,13) mg.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe informacje na temat leczenia:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia TBZ większość chorych otrzymywała leki antycholinergiczne, rezerpinę, klonazepam, toksynę botulinową lub inne terapie. U niektórych chorych wykonano zabieg chirurgiczny, w szczególności odnerwienie obwodowe dystonii szyjnej.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <p>W czasie trwania leczenia TBZ chorzy mogli otrzymywać leczenie wspomagające. Ponadto, w celu oceny konieczności dalszej terapii, odpowiedzi na leczenie oraz wystąpienia ewentualnej spontanicznej remisji choroby, czasowo przerywano stosowanie TBZ (czas leczenia, po którym przerywano terapię wynosił około 3 miesiące).</p> <p>W przypadku niektórych chorych ze stwierdzoną ograniczoną lub niezadowalającą skutecznością leczenia oraz w przypadku braku oczywistych przeciwwskazań, do terapii dodawano związki litu.</p>				



**Badanie Jankovic 1997 [30]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe dla populacji ogólnej lub dla poszczególnych rozpoznań niespełniających kryteriów włączenia do analizy.

\*grupa „inne” obejmowała chorych z ruchami płasawiczymi (n=21), hemibalizmem (n=3), akatyzią (n=2) oraz różnymi zaburzeniami ruchowymi (n=2)

### 7.6.3.5. Badanie Stacy 1993

#### Badanie Stacy 1993 [42]

##### METODYKA

**Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe, składające się z 2 części:**

**Badanie A – obserwacja 100 chorych z dyskinezą późną, na podstawie danych z rejestrów medycznych, w celu oceny zaawansowania zaburzeń hiperkinetycznych u chorych leczonych blokerami receptorów dopaminowych;**

**Badanie B – zaślepiąca analiza nagrań wideo 76 chorych z różnorodnymi zaburzeniami hiperkinetycznymi w celu skategoryzowania zaburzeń na podstawie nagrań względem rozpoznania na podstawie etiologii oraz fenomenologii.**

**(z uwagi na kryterium punktów końcowych, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z części A badania)**

**Przydział chorych do grupy:** włączono kolejno chorych z rozpoznaniem TD (badanie A) oraz z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych (badanie B), z ośrodka Baylor College of Medicine Movement Disorders Clinic w Houston;

**Opis zaślepienia:** W badaniu B zastosowano zaślepienie badacza oceniającego losowo przyporządkowane nagrania wideo. Badacz nie znał przydziału nagrania do chorego, a na podstawie odtwarzanego filmu przydzielał do nagrań jedno z rozpoznań: zaburzenia hiperkinetyczne stereotypowe, ruchy płaśawicze, tiki ruchowe oraz inne.

**Opis utraty chorych z badania:**

- ⊗ badanie A – nie utracono żadnego chorego;
- ⊗ badanie B – z badania utracono 1 (1,3%) chorego bez podania przyczyny (analiza nagrań wideo dotyczyła 75 chorych z 76 włączonych do badania);

**Skala NICE:** 7/8 (badanie przeprowadzono w jednym ośrodku);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IVC;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);

**Okres obserwacji:**

**Badanie A – średnia (SD) okresu leczenia wynosiła:**

- ⊗ dyskineza późna ze współwystępowaniem stereotypii: 30,3 (31,0) mies.;
- ⊗ dyskineza późna ze współwystępowaniem dystonii: 25,6 (28,3) mies.

Badanie B – b/d;

**Analiza statystyczna:** b/d;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

##### POPULACJA

**Badanie A:**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rozpoznanie dyskinezy późnej (u chorego możliwe było jednoczesne występowanie innych zaburzeń motorycznych tj. stereotypie, akatyzya z współwystępowaniem uczucia niepokoju lub nieodpartym odczuciem konieczności poruszenia się, dystonie, ruchy płaśawicze, tiki ruchowe lub dźwiękowe, mioklonie lub drżenie późne);
- ⊗ zaburzenia związane z leczeniem blokerami receptorów dopaminowych, które stwierdzono podczas leczenia lub w czasie 3 miesięcy po przerwaniu ich stosowania;
- ⊗ objawy utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy;
- ⊗ objawy nie mogły występować przed rozpoczęciem terapii wyżej wymienionymi lekami;
- ⊗ brak innych przyczyn hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ występowanie subiektywnego uczucia niepokoju bez zaburzeń motorycznych.

**Badanie B:**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d.

<b>Badanie Stacy 1993 [42]</b>		
<b>Dane demograficzne*</b>		
<b>Parametr</b>		<b>Badanie A (Dyskineza późna – TBZ)</b>
<b>Liczba chorych</b>		100
<b>Mężczyźni, n (%)</b>		20 (20,0)
<b>Wiek w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych, średnia (zakres) [lata]</b>	<b>Kobiety</b>	58,7 (18; 84)
	<b>Mężczyźni</b>	47,2 (18; 78)
<b>Rozpoznane zaburzenia stereotypowe, n (%)</b>	<b>Stereotypie ogółem</b>	78 (78,0)
	<b>Dystonia</b>	75 (75,0)
	<b>Wyłącznie dystonia</b>	22 (22,0)
	<b>Akatyzja</b>	31 (31,0)
	<b>Drżenie późne</b>	5 (5,0)
	<b>Ruchy płasawicze</b>	3 (3,0)
	<b>Mioklonie</b>	2 (2,0)
	<b>Wyłącznie stereotypie</b>	14 (14,0)
	<b>&gt;1 rozpoznanie</b>	64 (64,0)
<b>Klasyfikacja stereotypii dyskinezy w zależności od miejsca występowania objawów, n (%)</b>	<b>Usta, język, twarz</b>	61 (100,0)
	<b>Nogi i stopy</b>	47 (47,0)
	<b>Ramiona i dłonie</b>	44 (44,0)
	<b>Tułów</b>	41 (41,0)
	<b>Miednica</b>	19 (19,0)
<b>Choroba podstawowa wymagająca stosowanie leków przeciwpsychotycznych, n (%)</b>	<b>Depresja</b>	28 (28,0)
	<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	18 (18,0)
	<b>Uraz głowy</b>	17 (17,0)
	<b>Psychoza</b>	12 (12,0)
	<b>Zaburzenia dwubiegunowe</b>	11 (11,0)
<b>Stosowane leki przeciwpsychotyczne, n (%)</b>	<b>Haloperidol</b>	39 (39,0)
	<b>Chloropromazyna</b>	26 (26,0)
	<b>Metoklopramid</b>	25 (25,0)
	<b>Perfenazyna</b>	24 (24,0)
	<b>Tiorydazyna</b>	20 (20,0)
<b>Upřednie stosowanie rezerpiny w celu terapii TD, n (%)</b>		37 (37,0)
<b>Czas upředniej ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne, średnia [mies.]</b>		63
<b>Czas trwania objawów TD, średnia [mies.]</b>		44
<b>Parametr</b>		<b>Badanie B</b>
<b>Liczba chorych</b>		76
<b>Rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, n (%)</b>	<b>Dyskineza późna</b>	26 (34,2)
	<b>Płasawica Huntingtona</b>	24 (31,6)

Badanie Stacy 1993 [42]		
	Syndrom Tourette'a	26 (34,2)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana co najmniej 6 tygodni po przerwaniu stosowania leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Niemożliwe było szczegółowe określenie leczenia przed TBZ stosowanego w ramach terapii TD.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ średnia odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe analizowane w badaniu B.</li> </ul>		

\*przedstawiono jedynie kluczowe dane demograficzne, istotne w analizowanym problemie zdrowotnym

### 7.6.3.6. Badanie *Burke* 1989

Badanie <i>Burke</i> 1989 [29]	
METODYKA	
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, analiza danych z rejestru kart chorych, dwuośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono chorych spełniających kryteria włączenia z dwóch ośrodków: Columbia-Presbyterian Medical Center w Nowym Jorku oraz Baylor College of Medicine w Houston. Pierwotnie na podstawie danych z rejestrów wybrano chorych zarejestrowanych między 1974 a 1986 rokiem jako osoby dyskinezą późną, wywołaną stosowanym leczeniem, z objawami niespokojnych nóg, akatyzią lub występowaniem ruchów stereotypowych; Następnie chorych poddano ostatecznej ocenie i do badania włączono wyłącznie osoby spełniające kryteria włączenia do badania. Z ośrodka w Nowym Jorku włączono 31 chorych a z ośrodka w Houston 21 chorych;</p> <p><b>(z uwagi na kryterium interwencji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych leczonych tetrabenazyną – N=12);</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 4 chorych (chorych nie obserwowano po pierwszej wizycie, dlatego też nie była możliwa ocena terapii u tych chorych); Ostatecznie stosowanie terapii mających na celu redukcję objawów akatyzi późnej oceniano u 30 chorych z ośrodka w Nowym Jorku;</p> <p><b>Skala NOS (ocena badań kohortowych):</b></p> <p><b>Dobór próby:</b> ****;</p> <p><b>Porównywalność:</b> **;</p> <p><b>Punkt końcowy:</b> ***;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> grant NIH nr RR 00645;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Średni okres obserwacji (zakres) wynosił dla 48 chorych: 2,3 (0,1; 8) lat – 27,6 (1,2; 96) miesięcy;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie akatyzi późnej (wywoływana przez leki przeciwpsychotyczne, utrzymująca się akatyzia), definiowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaburzenia związane z leczeniem blokerami receptorów dopaminowych, które stwierdzono podczas leczenia lub w czasie 3 miesięcy po przerwaniu ich stosowania; objawy nie mogły występować przed rozpoczęciem terapii tymi lekami;</li> <li>⊗ objawy utrzymujące się przez co najmniej 1 miesiąc;</li> <li>⊗ raportowanie subiektywnego odczucia braku możliwości pozostania nieruchomo – chorych może ale nie musi określać swojego stanu zdrowia jako „niespokojny”; w ramach samooceny stanu zdrowia chorego dopuszczalne jest użycie innych słów np.: nerwowość, roztrzęsienie, drżenie; słowa te muszą wyraźnie określać stan występujących trudności związanych ze spokojnym siedzeniem lub staniem przez dłuższy czas;</li> <li>⊗ zwiększona częstość nieprawidłowych ruchów spontanicznych często o charakterze złożonym i stereotypowym, prowadzące do niepokoju; poprzez ruchy o charakterze złożonym rozumiane są ruchy sprawiające wrażenie ruchów celowych, tym samym nie naruszające kontroli motorycznej u chorego, np. tarcie rąk lub kroczenie. Natomiast jako ruchy stereotypowe określone są ruchy powtarzane wielokrotnie w ten sam sposób.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ obecność zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia neuroleptykami.</li> </ul>	
Dane demograficzne <sup>#</sup>	
Parametr	Chorzy ogółem (Akatyzia późna)
Liczba chorych	52

Badanie <i>Burke 1989</i> [29]		
Mężczyźni, n (%)		18 (34,6)
Wiek w momencie rozpoznania akatzji późnej, średnia (zakres) [lata]/N		58,4 (21; 82)/50
Wiek w momencie rozpoznania akatzji późnej, średnia (SE) [lata]/N	Chorzy z ośrodka w Nowym Jorku	57,7 (2,6)/31
	Chorzy z ośrodka w Houston	59,4 (3,0)/21
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii blokerami receptorów dopaminowych, średnia (zakres) [lata]/N		53,2 (15; 81)/44
Czas ekspozycji na leczenie blokerami receptorów dopaminowych, średnia (SE)/N [lata]		4,5 (0,75)/44*
Czas do rozpoznania akatzji późnej od rozpoczęcia ekspozycji na blokery receptorów dopaminowych, n (%)/N	≤ rok	15 (33,3)/45
	Pierwsze 2 lat	b/d (>50)/45
	> 5 lat	11 (24,4)/45^
Choroba podstawowa wymagająca stosowanie blokerów receptorów dopaminowych, n (%)	Depresja	24 (46,2)^
	Niepokój	7 (13,5)
	Psychoza lub schizofrenia	5 (9,6)
	Zaburzenia maniakalno-depresyjne	4 (7,7)
	Inne: nudności, demencja, ból, zapalenie przelyku	12 (23,1)^
Rozpoznanie akatzji, n (%)	Wyłącznie akatzja dolnej części twarzy	33 (63,5)
	Akatzja dolnej części twarzy oraz dystonia późna	14 (26,9)
	Wyłącznie dystonia późna	4 (7,7)
	Wczesne rozpoznanie – ostra, utrzymująca się akatzja	1 (1,9)
Objawy parkinsonizmu polekowego u chorych, n (%)		34 (65,4)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> Leki podawane w celu redukcji objawów akatzji późnej.</p> <p><b>Tetrabenazyna</b> podawana 12 (40,0%) chorym. Kontynuowanie terapii w dalszym okresie obserwacji raportowano u 6 (50%) chorych. U 8 (66,6%) z 12 chorych TBZ podawano jako pierwszą i jedyną opcję spośród leków obniżających poziom dopaminy.</p> <p>Dobowa dawka TBZ, średnia: 175 mg.</p> <p><b>Pozostałe leki podawane chorym (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 lek):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inne leki obniżające poziom dopaminy: rezerpina – 15 (50,0%) chorych;</li> <li>⊗ opioidy: propoksyfen – 2 (6,7%) chorych, propoksyfen+acetaminofen – 2 (6,7%) chorych, kodeina – 2 (6,7%) chorych, kodeina+acetaminofen – 5 (16,7%) chorych, metadon – 1 (3,3%) chory;</li> <li>⊗ klonidyna – 2 (6,7%) chorych;</li> <li>⊗ propranolol – 2 (6,7%) chorych;</li> <li>⊗ fenoksybenzamina – 1 (3,3%) chory;</li> <li>⊗ lorazepam – 4 (13,3%) chorych.</li> </ul> <p>Średnie dobowe dawki pozostałych stosowanych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rezerpina – 5 mg;</li> <li>⊗ propoksyfen – 65 mg;</li> <li>⊗ propoksyfen + acetaminofen – 400 mg;</li> <li>⊗ kodeina – 120 mg;</li> <li>⊗ kodeina + acetaminofen – 120 mg;</li> <li>⊗ metadon – 15 mg;</li> <li>⊗ klonidyna – 0,4 mg;</li> <li>⊗ propranolol – 80 mg;</li> </ul>		

**Badanie *Burke 1989* [29]**

- ⊗ fenoksybenzamina – 30 mg;
- ⊗ lorazepam – 7 mg.

Terapię blokerami receptorów dopaminowych przerwało 26 (54,2%) z 48 obserwowanych chorych.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ możliwość odstawienia terapii TBZ (osiągnięcie efektu terapeutycznego).

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe dla chorych przyjmujących terapię niespełniające kryteriów włączenia do analizy.

#przedstawiono jedynie kluczowe dane demograficzne, istotne w analizowanym problemie zdrowotnym

\*zakres dla 44 chorych wynosił 2 tygodnie do 22 lat, dodatkowo podano w publikacji, iż dla jednego chorego czas ten wynosił ponad 10 lat; u jednej chorej objawy akatyzi wystąpiły już po 2 tygodniach podawania blokerów receptorów dopaminowych, które utrzymały się przez 5 miesięcy, terapię neuroleptykami przerwano po 4 miesiącach, a rozpoznanie określono jako ostra, utrzymująca się akatyzi

^w badaniu podano odsetek 25%, na podstawie którego przyjęto najbardziej prawdopodobną liczbę n

^^w badaniu podano odsetki 47% (depresja) oraz 22% (nudności, demencja, ból, zapalenie przełyku); w tabeli podano odsetki na podstawie przeliczeń własnych uwzględniając podane w publikacji liczby n

### 7.6.3.7. Badanie Jankovic 1988

Badanie Jankovic 1988 [31]					
METODYKA					
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, otwarte, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączono kolejno chorych z rozpoznaniem hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych leczonych TBZ, z ośrodka Movement Disorders Clinic, Baylor College of Medicine Neurosensory Center w Houston. Chorych w badaniu podzielono na podgrupy w zależności od rozpoznania;</p> <p><b>(z uwagi na kryterium populacji, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych z dyskinezą późną – N=44 oraz dystonią późną – N=15);</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (badanie jednośrodkowe);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffman-LaRoche;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Średnia (zakres) okresu leczenia wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dyskineza późna: 21,1 (0,12; 79) mies.;</li> <li>⊗ dystonia późna: 15,7 (0,75; 57) mies.;</li> <li>⊗ płasawica Huntingtona: 15,8 (0,25; 48) mies.;</li> <li>⊗ syndrom Tourette'a: 14,3 (0,12; 71) mies.;</li> <li>⊗ dystonia uogólniona: 14,4 (1; 68) mies.;</li> <li>⊗ dystonia czaszkowa: 15,3 (0,25; 80) mies.;</li> <li>⊗ dystonia ogniskowa: 8,2 (0,125; 41) mies.;</li> <li>⊗ kurcz powiek: 1,12 (0,12; 2) mies.;</li> <li>⊗ hemidystonia: 2,7 (1; 4) mies.;</li> <li>⊗ inne*: b/d;</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>					
POPULACJA					
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych, znacząco ingerujących w codzienną aktywność lub w pracę zawodową;</li> <li>⊗ stosowanie tetrabenazyny jako ostatnią możliwą opcję terapeutyczną, w przypadku gdy wszystkie inne leki, standardowo stosowane w leczeniu zaburzeń motorycznych nie doprowadziły do satysfakcjonującego ustąpienia objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z dyskinezą późną oraz ruchami płasawiczymi – wcześniejsza terapia rezerpiną;</li> <li>⊗ chorzy z dystonią – wcześniejsza terapia maksymalnie tolerowanymi dawkami leków antycholinergicznymi;</li> <li>⊗ chorzy z miokloniami – wcześniejsza terapia klonazepamem.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wcześniejsze stosowanie leków antypsychotycznych, tj. haloperidol, flufenazyna, pimozyd (z wyjątkiem chorych z syndromem Tourette'a).</li> </ul>					
Dane demograficzne – TBZ					
Parametr	Dyskineza późna	Dystonia późna	Płasawica Huntingtona	Syndrom Tourette'a	Dystonia uogólniona
Liczba chorych	44	15	10	17	19
Mężczyźni, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Wiek w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych, średnia (zakres) [lata]	60,4 (34; 83)	36,1 (2; 67)	38,6 (27; 58)	10,9 (0,5; 38)	18,6 (<1; 54)



Badanie Jankovic 1988 [31]					
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, średnia (zakres) [lata]	2,5 (0,5; 11)	3,9 (0,2; 21)	8,6 (4; 35)	9,5 (0,5; 21)	15,8 (<1; 49)
Parametr	Dystonia czaszkowa	Dystonia ogniskowa	Kurcz powiek	Hemi-dystonia	Inne*
Liczba chorych	57	25	5	3	22
Mężczyźni, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Wiek w momencie rozpoznania zaburzeń motorycznych, średnia (zakres) [lata]	52 (37; 70)	37 (17; 62)	46,2 (34; 54)	28 (7; 56)	b/d
Czas trwania objawów zaburzeń motorycznych przed rozpoczęciem leczenia TBZ, średnia (zakres) [lata]	5,2 (<1; 15)	8,3 (1; 48)	6,8 (1; 18)	7,7 (5; 9)	b/d
INTERWENCJA					
<p><b>Interwencja badana:</b> Tetrabenazyna podawana w początkowej dawce 25 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano o 25 mg/dobę do maksymalnej dawki 100 mg/dobę lub do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Następnie stosowano dawkę o najwyższej skuteczności.</p> <p><b>Maksymalna dobową dawkę TBZ – średnia (zakres):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>dyskineza późna: 97,4 (25; 200) mg;</u></li> <li>⊗ <u>dystonia późna: 155,4 (75; 250) mg;</u></li> <li>⊗ <u>pląsawica Huntingtona: 145 (75; 300) mg.;</u></li> <li>⊗ <u>syndrom Tourette'a: 81,6 (37,5; 150) mg;</u></li> <li>⊗ <u>dystonia uogólniona: 114,5 (50; 200) mg;</u></li> <li>⊗ <u>dystonia czaszkowa: 109 (37,5; 250) mg;</u></li> <li>⊗ <u>dystonia ogniskowa: 119 (75; 250) mg;</u></li> <li>⊗ <u>kurcz powiek: 85 (75; 100) mg;</u></li> <li>⊗ <u>hemidystonia: 150 (150);</u></li> <li>⊗ <u>inne: b/d.</u></li> </ul> <p><b>Dodatkowe informacje na temat leczenia:</b></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia TBZ, chorzy stosowali również inne terapie wspomagające, tj. zabiegi operacyjne oraz toksynę botulinową.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ średnia odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dla populacji ogólnej lub dla poszczególnych rozpoznań niespełniających kryteriów włączenia do analizy.</li> </ul>					

\*grupa „inne” obejmowała chorych z rdzeniową mioklonią segmentową (n=4), z mioklonią oczną (n=2), z mioklonią uogólnioną (n=1), chorych z wrodzoną choreoatetozą (n=4), z parkinsonizmem śródmózgowia (n=2), z syndromem bolesnych ruchów palców nóg (n=2), z zespołem Lescha-Nyhana (n=3) oraz po 1 chorym z zespołem Retta, tikami twarzy, pierwotnym drżeniem pisarskim oraz hemibalizmem

### 7.6.3.8. Badanie Kang 1986

Badanie Kang 1986 [33]		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, analiza danych z rejestru kart chorych, jednośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączano chorych spełniających kryteria włączenia, dla których dostępne były karty medyczne analizowane przez ośrodek General Clinical Research Center of Columbia-Presbyterian Medical Center;</p> <p><b>(z uwagi na kryterium interwencji i komparatora w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych leczonych tetrabenazyną – N=21, oraz z wykorzystaniem leków rozpatrywanych w analizie jako BSC w ramach zdefiniowanego komparatora – amantadyna, klonazepam i kwas walproinowy – N=12);</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono chorych (metodyka badania – retrospektywna analiza danych z rejestru);</p> <p><b>Skala NOS (ocena badań kohortowych):</b></p> <p><b>Dobór próby:</b> ****;</p> <p><b>Porównywalność:</b> **;</p> <p><b>Punkt końcowy:</b> ** (brak danych na temat okresu obserwacji);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Dystonia Medical Research Foundation, grant RR00645 (NIH Division of Research Resource, General Clinical Research Center);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> b/d;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podjęcie do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przewlekłe zaburzenia dystoniczne w czasie leczenia antagonistami dopaminy<sup>#</sup> (leki kompetywnie blokujące receptory dopaminy, zmniejszające poziom dopaminy, tj. rezerpina, tetrabenazyna) lub w czasie 3 miesięcy po przerwaniu tej terapii.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ objawowa dystonia o innej znanej etiologii, tj. choroba Wilsona, płasawica Huntingtona, zanik prądkowia oraz dystonia idiopatyczna;</li> <li>⊗ obecność wyżej wymienionej choroby w wywiadzie rodzinnym lub objawy dystonii przed rozpoczęciem leczenia.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Chorzy ogółem (Dystonia późna)	
Liczba chorych	67	
Mężczyźni, n (%)	35 (52,2)	
Wiek, średnia (zakres) [lata]	45 (16; 79)	
Pochodzenie etniczne, n (%)	Anglosaskie	17 (25,4)
	Hiszpańskie	10 (14,9)
	Włoskie	4 (6,0)
	Francusko-kanadyjskie	1 (1,5)
	Żydowskie	15 (22,4)
	Czarnoskórzy	2 (3,0)

Badanie Kang 1986 [33]			
Choroba podstawowa wymagająca stosowanie leków, które doprowadziły do powstania dyskinezy późnej u chorych, n (%)	Schizofrenia	21 (31,3)	
	Depresja	28 (41,8)	
	Nerwowość	5 (7,5)	
	Agresja	3 (4,5)	
	Niepokój	3 (4,5)	
	Różnorodne objawy somatyczne	1 (1,5)	
	Przewlekłe objawy gastrologiczne (np. nudności)	3 (4,5)	
Wiek w momencie stwierdzenia objawów dystonii, [lata]	Ogółem, średnia (zakres)	39 (13; 72)	
	Mężczyźni, średnia (SD)	34 (14)	
	Kobiety, średnia (SD)	44 (14)	
Klasyfikacja dystonii w zależności od miejsca występowania objawów, n (%) / N	Czaszka i szyja	44 (67,7)/65	
	Jedna ręka	7 (10,8)/65	
	Wyłącznie noga	0 (0,0)/65	
Klasyfikacja dystonii w zależności od miejsca występowania objawów w czasie największego nasilenia objawów, n (%) / N	Czaszka	55 (83,3)/66	
	Szyja	53 (80,3)/66 <sup>##</sup>	
	Tułów	23 (34,8)/66 <sup>###</sup>	
	Ramiona	28 (42,4)/66	
	Nogi	11 (16,7)/66	
	Układ oddechowy	9 (13,6)/66	
Występowanie równoczesne objawów ustno-językowo-policzkowej dyskinezy późnej, n (%)	Ogółem	37 (55,2)	
	W czasie rozpoznania dystonii	11 (16,4)	
	Po rozpoznaniu dystonii	9 (13,4)	
Dodatkowe rozpoznania u chorych, n (%)	Akatyzja późna	21 (31,3)	
	Parkinsonizm polekowy	15 (22,4)	
Choroby w wywiadzie, n (%)	Ostra dystonia polekowa	4 (6,0) <sup>^</sup>	
	Drżenie tułowia	1 (1,5)	
Objawy dyskinezy klasycznej potwierdzone przez badaczy, n (%)		14 (20,9)	
Czas leczenia antagonistami dopaminy przed wystąpieniem objawów dystonii, mediana (zakres)		5 lat (3 tygodnie; 37,5 lat) <sup>^^</sup>	
Parametr	Dystonia uogólniona	Dystonia segmentalna	Dystonia ogniskowa
Liczba chorych w momencie rozpoznania, n (%)	1 (1,5)	25 (37,3) <sup>\$</sup>	41 (61,2)
Liczba chorych z największym nasileniem objawów, n (%)	9 (13,4)	10 (14,9)	48 (71,6) <sup>^^^</sup>
Wiek, średnia (SD) [lata]	31 (16,4)	39 (14,7)	44 (11,7)
Czas leczenia antagonistami dopaminy przed wystąpieniem objawów dystonii, mediana (SD) [lata]	4,9 (5,4)	6,2 (4,6)	13,6 (13,4)

Badanie Kang 1986 [33]			
Czas trwania dystonii do ostatniej obserwacji chorego, średnia (SD)	5,9 (3,4)	5,1 (3,2)	2,6 (2,0)
INTERWENCJA			
<p>Leki podawane w stopniowo zwiększanych dawkach, do uzyskania odpowiedzi na leczenie, wystąpienia objawów nietolerancji leczenia lub osiągnięcia rozsądnej maksymalnej dawki.</p> <p>W przypadku braku efektów terapeutycznych wybranego leku, przerywano jego podawanie i rozpoczynano stosowanie kolejnego leku. W przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, do pierwszego leku dodawano drugi lek. Jeżeli prowadziło to do osiągnięcia skutecznego leczenia, utrzymywano podawanie choremu maksymalnej tolerowanej dawki.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> <u>Tetrabenazyna</u> podawana 21 (31,3%) chorym w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym<sup>@</sup>.</p> <p>Dobowa dawka TBZ, średnia (zakres): 174 (12,5; 250) mg.</p> <p><b>Chorzy otrzymujący BSC, w ramach którego stosowano:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ klonazepam – 10 (14,9%) chorych;</li> <li>⊗ amantadyna – 1 (1,5%) chory;</li> <li>⊗ kwas walproinowy – 1 (1,5%) chory.</li> </ul> <p>Zakres stosowanych dawek klonazepamu wynosił 10-12 mg, Klonazepam podawano w monoterapii (4 chorych) lub w politerapii (6 chorych). W publikacji nie podano informacji na temat dawkowania amantadyny oraz kwasu walproinowego u chorych.</p> <p><u>Pozostałe leki podawane chorym w badaniu (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 dodatkowy lek):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leki przeciwpsychotyczne – 13 (19,4%) chorych;</li> <li>⊗ inne leki obniżające poziom dopaminy: rezerpina – 19 (28,4%) chorych;</li> <li>⊗ leki antycholinergiczne – 39 (58,2%) chorych: triheksyfenidyl – 17 (25,4%) chorych, etopropazyna – 23 (34,3%) chorych;</li> <li>⊗ benzodiazepiny – 19 (28,4%) chorych: diazepam – 6 (9,0%) chorych, klonazepam – 10 (14,9%) chorych, lorazepam – 9 (13,4%) chorych;</li> <li>⊗ baklofen – 13 (19,4%) chorych;</li> <li>⊗ propranolol – 3 (4,5%) chorych;</li> <li>⊗ lewodopa/karbidopa – 7 (10,4%) chorych;</li> <li>⊗ karbamazepina – 3 (4,5%) chorych;</li> <li>⊗ deanol acetamidobenzoanu – 1 (1,5%) chory.</li> </ul>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa;</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dla chorych przyjmujących terapie niespełniające kryteriów włączenia do analizy.</li> </ul>			

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

<sup>##</sup>objawy zgięcia głowy do tyłu występowały u 26 z 53 chorych, a u 18 chorych skurcze rotacyjne

<sup>###</sup>objawy u 20 chorych dotyczyły kurczy pleców

<sup>^</sup>w tym 2 chorych z przełomem okulistycznym

<sup>^^</sup>u 21% chorych, u których stwierdzono występowanie objawów ekspozycja na leki była równa lub krótsza niż 1 rok; jedynie u kilku chorych ekspozycja była dłuższa niż 15 lat, u większości z nich stwierdzono dystonię ogniskową

<sup>^^^</sup>u wszystkich chorych z segmentalną postacią dystonii występowały objawy czaszkowe, w przypadku 7 chorych występował kręcz karku, u 3 chorych kurcz powiek, a u 1 objawy dotyczyły dolnej części twarzy

<sup>§</sup>w publikacji podano 38% – nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności danych

<sup>@</sup>w publikacji nie podano wystarczających informacji, aby określić u jakiego odsetka chorych stosowano TBZ w monoterapii lub w skojarzeniu; podano jedynie informację, że u 7 i 16 chorych oceniano odpowiedź na leczenie odpowiednio w monoterapii i w leczeniu skojarzonym

### 7.6.3.9. Badanie *Burke 1982*

Badanie <i>Burke 1982</i> [28]			
METODYKA			
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, analiza danych z rejestru z historyczną grupą kontrolną (dane z literatury) i opis 2 przypadków</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono chorych z dystonią późną, spełniających kryteria włączenia. Ponadto, w ramach badania analizowano 15 przypadków odnalezionych w literaturze (ostatecznie w publikacji zaprezentowano dane dla 9 chorych);</p> <p><b>(z uwagi na kryterium interwencji i komparatora, w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie chorych leczonych tetrabenazyną – N=19 oraz z wykorzystaniem leków rozpatrywanych w analizie jako BSC w ramach zdefiniowanego komparatora – amantadyna, biperyden, klonazepam i kwas walproinowy – N=11; Do analizy nie włączono opisu 15 przypadków pochodzących z literatury – chorzy nie przyjmowali TBZ; z kolei uwzględniając kryterium metodyki nie włączono do analizy opisu dwóch przypadków)</b></p> <p><b>Chorzy otrzymujący TBZ lub leki z grupy BSC pochodzili z tej samej kohorty. W związku z powyższym, należy mieć na uwadze, iż ocena wyników pochodzących z tych badań dotyczyła analizy grup zależnych;</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Skala NOS (ocena badań kliniczno-kontrolnych):</b></p> <p><b>Dobór próby:</b> *** (grupa kontrolna z innej kohorty niż grupa badana);</p> <p><b>Porównywalność:</b> *;</p> <p><b>Punkt końcowy:</b> ***;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średni czas trwania dystonii późnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy leczeni TBZ: 3,3<sup>^</sup> (zakres: 0,83; 11) lat – 39,6 (9,96; 132) miesięcy;</li> <li>⊗ chorzy leczeni BSC (leki rozpatrywane w niniejszej analizie): 3,4<sup>^</sup> (zakres: 0,83; 6) lata – 40,8 (10; 72) miesiące;</li> <li>⊗ chorzy ogółem: 3,1 (zakres: 0,75; 11) lat;</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> b/d;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rozpoznanie dystonii późnej (wywoływana przez leki przeciwpsychotyczne), definiowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ obecność przewlekłych objawów dystonii;</li> <li>⊗ zaburzenia związane z terapią lekami przeciwpsychotycznymi, które stwierdzono podczas leczenia lub w po przerwaniu ich stosowania;</li> <li>⊗ brak dystonii późnej w wywiadzie rodzinnym.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wtórna dystonia – znana przyczyna na podstawie oceny klinicznej i wyników badań laboratoryjnych (np. spowodowana chorobą Wilsona).</li> </ul>			
Dane demograficzne <sup>#</sup> – Dystonia późna			
Parametr	Grupa ogółem	Chorzy leczeni TBZ	Chorzy leczeni BSC <sup>§</sup>
Liczba chorych	42	19	11
Mężczyźni, n (%)	26 (61,9)	13 (68,4)	7 (63,6)
Wiek w momencie rozpoznania dystonii późnej, średnia (zakres) [lata]	34 (13; 60)	31,3 <sup>^</sup> (13; 60)	33,0 <sup>^</sup> (13; 57)
Czas trwania dystonii późnej, średnia (zakres) [lata]	3,1 (0,75; 11)	3,3 <sup>^</sup> (0,83; 11)	3,4 <sup>^</sup> (0,83; 6)

Badanie <i>Burke 1982</i> [28]				
Czas ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne, średnia (zakres) [lata]	Ogółem	3,7 <sup>^</sup> (b/d)	4,1 <sup>^</sup> (0,83; 14)	5,0 <sup>^</sup> (0,08; 14)
	U chorych, u których dystonię zdiagnozowano ≤30 r.ż.	2,8 <sup>^</sup> (3 dni; 11 lat)	2,6 <sup>^</sup> (0,83; 10)	3,1 <sup>^</sup> (0,08; 10)
	U chorych, u których dystonię zdiagnozowano >30 r.ż.	4,4 <sup>^</sup> (0,33; 20)	5,9 <sup>^</sup> (0,58; 14)	6,6 <sup>^</sup> (0,75; 14)
Przerwanie leków przeciwpsychotycznych, n (%)		29 (69,0)	13 (68,4)	5 (45,5)
Czas od momentu przerwania stosowania leków przeciwpsychotycznych, średnia (zakres) [lata]		1,5 (0,08; 6) <sup>^</sup>	1,0 <sup>^</sup> (0; b/d)	0,63 (0; 2) <sup>^</sup>
Rozwój umysłowy, n (%) /N chorych ≤30 r.ż. <sup>^^</sup>	W normie	9 (56,3)/16	6 (60,0)/10	3 (60,0)/5
	Upośledzenie umysłowe	1 (6,3)/16	0 (0,0)/10	0 (0,0)/5
	Niewielkie dysfunkcje mózgowie	1 (6,3)/16	1 (10,0)/10	0 (0,0)/5
	Opóźnienie w rozwoju	5 (31,3)/16	3 (30,0)/10	2 (40,0)/5
Dane okołourodzeniowe chorych, n (%) /N chorych ≤30 r.ż. <sup>^^</sup>	Poród w wyznaczonym czasie	13 (81,3)/16	8 (80,0)/10	4 (80,0)/5
	Wcześnieactwo	2 (12,5)/16	2 (20,0)/10	1 (20,0)/5
	Urodzenie po czasie	1 (6,3)/16	0 (0,0)/10	0 (0,0)/5
Stosowane leki przeciwpsychotyczne, n (%) <sup>##</sup>	Haloperidol	17 (40,5)	10 (52,6)	5 (45,5)
	Tierydazyna	14 (33,3)	9 (47,4)	4 (36,4)
	Chlorpromazyna	13 (31,0)	7 (36,8)	3 (27,3)
	Trifluoperazyna	14 (33,3)	8 (42,1)	5 (45,5)
	Prometazyna	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Perfenazyna	5 (9,5)	2 (10,5)	0 (0,0)
	Flufenazyna	11 (21,4)	4 (21,1)	4 (36,4)
	Flupentiksol	5 (11,9)	3 (15,8)	3 (27,3)
	Molindon	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Amitryptylina	2 (4,8)	1 (5,3)	1 (9,1)
	Tiotyksen	2 (4,8)	2 (10,5)	1 (9,1)
	Chlorportiksen	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Trójcykliczne leki antydepresyjne	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne fenotiazyny	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pimozyd	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne	2 (4,8)	1 (5,3)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Anglosaskie	20 (47,6)	9 (47,4)	7 (63,6)
	Żydowskie	8 (19,0)	4 (21,1)	2 (18,2)
	Włoskie	2 (4,8)	2 (10,5)	1 (9,1)
	Greckie	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0,0)
	Pakistańskie	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hiszpańskie	3 (7,1)	1 (5,3)	1 (9,1)
	Chińskie	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie <i>Burke 1982</i> [28]				
	Jamajskie	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Brak danych	5 (11,9)	2 (10,5)	0 (0,0)
Ostra, wczesna dystonia występująca w wywiadzie, n (%)		5 (11,9)	b/d	b/d
Rozpoznanie dystonii podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, n (%)		39 (92,9)	19 (100,0)	10 (90,9)
Klasyfikacja dystonii w zależności od miejsca występowania objawów, n (%)	Twarz	23 (54,8)	15 (78,9)	8 (72,7)
	Szyja	33 (78,6)	15 (78,9)	9 (81,8)
	Ramiona	23 (54,8)	10 (52,6)	7 (63,6)
	Tułów	21 (50,0)	13 (68,4)	9 (81,8)
	Nogi	10 (23,8)	8 (42,1)	6 (54,5)
Klasyfikacja dystonii ze względu na charakter objawów, n (%)	Dystonia uogólniona	6 (14,3)	6 (31,6)	5 (45,5)
	Dystonia segmentalna	27 (64,3)	11 (57,9)	4 (36,4)
	Dystonia ogniskowa	9 (21,4)	2 (10,5)	2 (18,2)
Choroba podstawowa wymagająca stosowanie blokerów receptorów dopaminowych, n (%)	Schizofrenia	18 (42,9)	9 (47,4)	6 (54,5)
	Niepokój	5 (11,9)	3 (15,8)	0 (0,0)
	Agresywne zachowanie	4 (9,5)	2 (10,5)	2 (18,2)
	Ostra psychoza schizofreniczna	3 (7,1)	2 (10,5)	1 (9,1)
	Depresja	7 (16,7)	2 (10,5)	2 (18,2)
	Depresja maniakalna	1 (2,4)	1 (5,3)	0 (0,0)
	Zaburzenia psychoafektywne	4 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niepowściągliwe wymioty ciężarnych	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne zaburzenia hiperkinetyczne, n (%)###	Brak	25 (59,5)	11 (57,9)	6 (54,5)
	Inne zaburzenia ruchowe	16 (38,1)	b/d	0 (0,0)
	Ruchy płasawicze ust	8 (19,0)	4 (21,1)	3 (27,3)
	Ruchy płasawicze kończyn	2 (4,8)	1 (5,3)	0 (0,0)
	Drżenie	6 (14,3)	2 (10,5)	3 (27,3)
	Mioklonie	3 (7,1)	3 (15,8)	0 (0,0)
Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych, n (%) / N	Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego	1 (10,0)/10	b/d	b/d
	Atrofia mózgu	5 (29,4)/17	3 (b/d)^^	1 (b/d)^^
	Łagodna atrofia mózdzku	1 (5,9)/17	0 (0,0)	0 (0,0)
	Badanie EEG	0 (0,0)/14	0 (0,0)	0 (0,0)
INTERWENCJA				
Leki podawane w celu redukcji objawów dystonii późnej.				
<p><b>Interwencja badana: Tetrabenazyna</b> podawana 19 (45,2%) chorym. U żadnego chorego TBZ nie była podawana jako pierwsza i jedyna opcja terapeutyczna w leczeniu dystonii późnej. 11 (57,9%) chorych nie otrzymywało leków uwzględnionych w niniejszej analizie jako BSC w czasie analizowanego w badaniu okresu obserwacji®.</p> <p>U jednego chorego TBZ podawano równocześnie z alfa-metyltyroziną, u 1 chorego równocześnie z cyklobenapiryną oraz klorazepanem.</p>				



**Badanie Burke 1982 [28]**

Pozostałe leki/terapie podawane 19 chorym, u których stosowano TBZ (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 lek):

- ⊗ alfa-metyltyrozyna – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ amantadyna – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ baklofen – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ barbiturany – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ benzatropina – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ biperyden – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ bromokryptyna – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ cholina – 5 (26,3%) chorych;
- ⊗ deanol – 4 (21,1%) chorych;
- ⊗ diazepam – 6 (31,6%) chorych;
- ⊗ difenydramina – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ etopropazyna – 3 (15,8%) chorych;
- ⊗ fenobarbital – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ fenytoina – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ fizostygmina – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ flurazepam – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ haloperidol – 4 (21,1%) chorych;
- ⊗ karbamazepina – 3 (15,8%) chorych;
- ⊗ klonazepam – 4 (21,1%) chorych;
- ⊗ klonidyna – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ kwas walproinowy – 4 (21,1%) chorych;
- ⊗ klozapina – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ lecytyna – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ lewodopa – 4 (21,1%) chorych;
- ⊗ lorazepam – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ nitrazepam – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ oksyperamid – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ orfenadryna – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ pargyline – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ pimozyd – 3 (15,8%) chorych;
- ⊗ pimozyd+tiapryd – 1 (5,3%) chory;
- ⊗ procyklidyna – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ propranolol – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ rezerpina – 3 (15,8%) chorych;
- ⊗ tiopropazyd – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ triheksyfenidyl – 4 (21,1%) chorych;
- ⊗ związki litu – 2 (10,5%) chorych;
- ⊗ talamotomia – 2 (10,5%) chorych.

**Chorzy otrzymujący BSC:** 11 (26,2%) chorych otrzymywało leczenie klonazepamem (N=7), kwasem walproinowym (N=5), amantadyną (N=3) i/lub biperydenem (N=1), tj. substancjami rozpatrywanymi w niniejszej analizie jako BSC. 3 (27,3%) chorych nie otrzymywało tetrabenazyny w czasie analizowanego w badaniu okresu obserwacji®.

Pozostałe leki/terapie podawane 11 chorym, u których stosowano BSC (chorzy mogli przyjmować więcej niż 1 lek):

- ⊗ alfa-metyltyrozyna – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ baklofen – 2 (18,2%) chory;
- ⊗ benzotropina – 2 (18,2%) chory;
- ⊗ cholina – 3 (27,3%) chorych;
- ⊗ deanol – 3 (27,3%) chorych;
- ⊗ diazepam – 5 (45,5%) chorych;
- ⊗ etopropazyna – 2 (18,2%) chory;
- ⊗ fenytoina – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ flurazepam – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ haloperidol – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ karbamazepina – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ lecytyna – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ lewodopa – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ lorazepam – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ orfenadryna – 2 (18,2%) chory;



### Badanie *Burke 1982* [28]

- ⊗ pergylina – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ pimozyd – 4 (36,4%) chorych;
- ⊗ procyklidyna – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ propranolol – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ rezerpina – 2 (18,2%) chory;
- ⊗ temazepam – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ tetrabenazyna – 8 (72,7%) chory;
- ⊗ tiapryd – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ tiopropazyd – 2 (18,2%) chorych;
- ⊗ związki litu – 1 (9,1%) chory;
- ⊗ talamotomia – 1 (9,1%) chory.

W publikacji nie podano informacji na temat dawkowania TBZ i pozostałych leków, jednakże biorąc pod uwagę charakter obserwacyjny badania oraz dopuszczalny szeroki zakres dawkowania poszczególnych leków, można przyjąć, iż stosowane u chorych dawki nie wykraczały poza zalecane.

Terapię LPP przerwało 29 (69,0%) z 42 obserwowanych chorych, w tym 13 (68,4%) z 19 chorych otrzymujących TBZ. 6 (54,5%) chorych w grupy BSC nie przerwało terapii LPP.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

#### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dla chorych przyjmujących terapię nie spełniające kryteriów włączenia do analizy.

# przedstawiono jedynie kluczowe dane demograficzne, istotne w analizowanym problemie zdrowotnym

## chory mógł stosować więcej niż 1 lek

### u jednego chorego mogło występować kilka innych zaburzeń hiperkinetycznych

\$ do grupy BSC włączono chorych, u których stosowano leki rozpatrywane w niniejszej analizie jako BSC w ramach zdefiniowanego komparatora

^ obliczenia własne na podstawie danych jednostkowych – niektóre obliczone wartości mogą być niepewne z uwagi dane jednostkowe dla pojedynczych przypadków, które były niejednoznaczne

^^ dane dostępne dla 16 chorych ≤30 r.ż. ogółem, w tym dla 10 chorych otrzymujących TBZ

^^^ nie podano u ilu chorych otrzymujących TBZ/BSC wykonano tomografię komputerową w celu oceny atrofii mózgu

@ 11 chorych otrzymujących TBZ i 3 chorych otrzymujących BSC nie stanowiło dla siebie grupy zależnej

## 7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 43.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cloud 2014 [48]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (2/5 kryteriów Cook – brak przedstawienia zastosowanej strategii wyszukiwania, brak predefiniowania kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Fasano 2009 [49]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteriów Cook – brak predefiniowania kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych oraz brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Hartmann 2013 [50]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Jankovic 2009 [51]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteriów Cook – brak jasno określonego celu przeglądu oraz brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Kaur 2016 [52]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (2/5 kryteriów Cook – brak przedstawienia zastosowanej strategii wyszukiwania, brak predefiniowania kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Meyer 2016 [53]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Pilleri 2015 [54]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteria Cook – brak predefiniowania kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).
<i>Rakesh 2017 [55]</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.
<i>Rana 2013 [56]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (3/5 kryteria Cook – brak predefiniowania kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).

**Tabela 44.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kang 1988</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Duplikat publikacji <i>Kang 1986</i>
<i>Kenney 2006</i> [58]	Niewłaściwa populacja	W badaniu, w którym oceniano profil bezpieczeństwa TBZ, uczestniczyło 156 chorych z TD, co stanowiło 30,1% wszystkich chorych. Brak odrębnych wyników dla populacji docelowej.
<i>Kimiagar 2012</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 6 chorych z TD.
<i>Lang 1982</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 3 chorych z TD.
<i>Mikkelsen 1983</i> [61]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano jaki odsetek chorych stanowili chorzy z dyskinezą późną.
<i>Pena 2011</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej, w którym uczestniczyło 5 chorych z TD.
<i>Porta 2008</i> [63]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie oceniano chorych z dyskinezą późną.
<i>Remington 2012</i> [64]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie oceniano chorych z dyskinezą późną.
<i>Scott 2000</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano informacji ilu z TD chorych otrzymywało TBZ. Brak oddzielnych wyników dla chorych z TD otrzymujących TBZ.
<i>Szczepocka 2016</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu opis przypadków, w którym uczestniczyło 4 chorych z TD.

## 7.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 45.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 46.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie

Pytanie		Publikacja
		Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- ⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

**Tabela 47.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 48.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 49.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>		<b>Suma</b>
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego	*	

	na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych		
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 50.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela 51.**  
**Główne kryteria oceny jakości badań analizujących biorównoważność leków wg wytycznych EMA**

Kryterium	Zalecane	
Metodyka badania		
Metodyka badania	Badanie RCT, typu <i>cross-over</i> , podwójnie sekwencyjne.	Jako dopuszczalne przyjęto prawidłowo zaprojektowane badania o innej metodyce, np. badanie z grupami równoległymi.
Okres obserwacji	Okres wymywania (ang. <i>wash out</i> ) – między okresami podawania dawek. Powinien trwać co najmniej 5-krotną długość okresu półtrwania ocenianego leku.	



Kryterium	Zalecane
Zbieranie próbek	Próbki krwi powinny być zbierane z częstotliwością umożliwiającą wychwycenie parametru $T_{max}^{18}$ . W szczególności plan pobierania próbek powinien być przyjęty tak, aby stężenie leku w pierwszej próbce nie było najwyższe ( $C_{max}$ ) ze wszystkich pobranych próbek. Ponadto, czas, w którym pobierane są próby powinien być wystarczająco długi, tak aby oszacować realny czas ekspozycji na lek (wartość parametru $AUC_t$ powinien obejmować co najmniej 80% wartości parametru $AUC_{\infty}$ ). Czas zbierania próbek nie musi być dłuższy niż 72h w przypadku leków o natychmiastowym uwalnianiu.
<b>Populacja</b>	
Liczebność	Co najmniej 12 osób.
Narażenie na chorobę	Osoby zdrowe. Wyjątkiem są leki, których podawanie u osób zdrowych uznaje się za nieetyczne w związku z bezpieczeństwem terapii.
Dane demograficzne	Osoby w wieku $\geq 18$ lat, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i> ) mieszczącym się w przedziale 18,5-30 $kg/m^2$ .
Porównywalność grup	W przypadku badań z grupami równoległymi, do obu grup powinny należeć osoby o porównywalnych parametrach, tj. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, status palenia tytoniu, status metaboliczny). Stanowi to konieczny warunek dopuszczenia tego rodzaju badania do oceny biorównoważności leków.
<b>Interwencja</b>	
Lek referencyjny	Lek dopuszczony do obrotu na świecie.
Produkt badany	Produkt reprezentatywny w stosunku do produktu, który ma być dopuszczony do obrotu.
Opakowanie	Każda dawka powinna być opakowana indywidualnie i odpowiednio oznaczona.
Warunki przyjmowania leku	Warunki przyjęcia leku powinny być wystandaryzowane. Jeżeli nie przyjęto inaczej dawkę leku należy przyjąć na czczo, 8 h po posiłku zachowaniem odpowiedniego reżimu płynowego.
<b>Punkty końcowe</b>	
Parametry wymagane	<p>Standardem do stwierdzenia biorównoważności po podaniu pojedynczej dawki leku jest ocena parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <math>AUC_t</math>;</li> <li>⊗ <math>AUC_{\infty}</math>;</li> <li>⊗ <math>C_{max}</math>;</li> <li>⊗ <math>T_{max}</math>;</li> <li>⊗ pole resztkowe.</li> </ul> <p>Należy stosować modele niekompartmentowe.</p>
Ocena parametrów	<p>Ocena parametrów powinna być odpowiednio scharakteryzowana.</p> <p>Analiza wyników powinna uwzględniać wszystkie osoby biorące udział w badaniu, z wyjątkiem osób, u których nie wykonano pomiaru obu porównywanych produktów.</p>

<sup>18</sup>  $T_{max}$ , ang. *the time to reach maximum concentration* – czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej

Kryterium	Zalecane
Definiowanie biorównoważności	<p>Analiza stosunku średnich geometrycznych obliczanych metodą najmniejszych kwadratów dla parametrów: <math>AUC_{\infty}</math>, <math>AUC_t</math>, <math>AUC_{48h}</math> oraz <math>C_{max}</math>.</p> <p>Aby uznać biorównoważność leków, stosunek średnich geometrycznych parametrów <math>AUC_{\infty}</math>, <math>AUC_t</math> oraz <math>C_{max}</math> powinien zawierać się w zakresie akceptacji 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, przy 90% CI – tzw. zasada wzajemności.</p> <p>Analiza porównawcza dla produktów parametru <math>T_{max}</math> nie jest wymagana.</p>
Analiza statystyczna	Analiza statystyczna powinna zostać wykonana metodą analizy wariancji ANOVA.
Opis wyników	<p>Pełny opis wyników wraz z przedstawieniem wartości stosunku średnich geometrycznych, median, średnich arytmetycznych, SD, współczynnika zmienności oraz wartości minimalnych i maksymalnych dla każdego z ocenianych parametrów.</p> <p>Parametry analizowane statystycznie do oceny biorównoważności należy przedstawić w formie stosunku średnich geometrycznych wraz z 90% CI względem przyjętych wartości dla produktu referencyjnego.</p>

**Tabela 52.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 53.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 54.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych do oceny biorównoważności**

Interwencja		Kontrola		Biorównoważność
Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	Średnia (SD) [IU*h/ml]	N	
				TAK/NIE
Punkt końcowy				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
		100 (referencja)		

**Tabela 55.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – porównanie z grupą kontrolną**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –									

**Tabela 56.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – porównanie z grupą kontrolną**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
			Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

**Tabela 57.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne**

Badanie (metodyka)	Populacja	OBS	Podgrupa	n (%)	N
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –					

**Tabela 58.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne**

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	Podgrupa	Mediana (zakres)	N
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –					

## 7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 59.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdziały 3.3.3, 3.6 i 7.4
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 3.10
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały 3.4.3, 3.7
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 7.2 i 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3.3, 3.4.3 i 7.7
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały 3.7.1 i 7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały 3.7.1 i 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały 3.7.2 i 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.9, 3.10, 3.11, 3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.14



## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	20
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	24
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	38
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	49
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane – cz. 1 .....	64
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane – cz. 2 .....	66
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	69
Tabela 8. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia tetrabenazyny od czasu (od 0 do nieskończoności, $AUC_{\infty}$ ) .....	72
Tabela 9. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia alfa-dihydotetrabenazyny od czasu (od 0 do nieskończoności, $AUC_{\infty}$ ) .....	73
Tabela 10. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia tetrabenazyny od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, $AUC_t$ ) .....	73
Tabela 11. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia alfa-dihydotetrabenazyny od czasu (od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego, $AUC_t$ ) .....	74
Tabela 12. Maksymalne stężenie tetrabenazyny we krwi ( $C_{max}$ ) .....	74
Tabela 13. Maksymalne stężenie alfa-dihydotetrabenazyny we krwi ( $C_{max}$ ) .....	74
Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie, ocena zmiany dla TBZ względem PLC .....	76
Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie TBZ względem BSC .....	78

---

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie, ocena dla TBZ względem PLC.....	80
Tabela 17. Zmiana średniej częstości występowania ustnych ruchów dyskinezy względem PLC.....	83
Tabela 18. Zmiana częstości występowania ustnych ruchów dyskinezy po przerwaniu stosowania TBZ.....	84
Tabela 19. Zmiana średniego wyniku w skali oceny ruchów mimowolnych względem PLC..	85
Tabela 20. Zmiana średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali NOSIE-30 względem PLC.....	87
Tabela 21. Zmiana średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych po przerwaniu stosowania TBZ ocenianych za pomocą skali NOSIE-30.....	88
Tabela 22. Zmiana średniego wyniku w skali NOSIE-30 względem PLC.....	88
Tabela 23. Zmiana średniego wyniku w skali AIMS względem wartości początkowej.....	90
Tabela 24. Średnia odpowiedź na leczenie .....	91
Tabela 25. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (szczegółowa ocena).....	93
Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie .....	95
Tabela 27. Średnia zmiana wyniku w skali CGIC względem wartości początkowej .....	97
Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – wynik w skali CGIC .....	97
Tabela 29. Zmiana średniego wyniku w skali oceny ruchów mimowolnych względem wartości początkowej.....	98
Tabela 30. Zmiana średniego nasilenia objawów drżenia późnego w skali TS względem wartości początkowej.....	99
Tabela 31. Częstość występowania możliwości odstawienia terapii TBZ (osiągnięcie efektu terapeutycznego).....	100
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych.....	101

---

---

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.....	102
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	103
Tabela 35. Średni wynik w skali GDS .....	106
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Dystardis® .....	113
Tabela 37. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych tetrabenazyną .....	116
Tabela 38 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tetrabenazyny w populacji docelowej .....	133
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	134
Tabela 40. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	135
Tabela 41. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	136
Tabela 42. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR .....	140
Tabela 43. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	183
Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	184
Tabela 45. Kryteria Cook.....	185
Tabela 46. Skala AMSTAR.....	185
Tabela 47. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	187
Tabela 48. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	187
Tabela 49. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	188

---

---

Tabela 50. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	189
Tabela 51. Główne kryteria oceny jakości badań analizujących biorównoważność leków wg wytycznych EMA .....	189
Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	191
Tabela 53. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	192
Tabela 54. Wzór tabeli do ekstrakcji danych do oceny biorównoważności.....	194
Tabela 55. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – porównanie z grupą kontrolną.....	194
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – porównanie z grupą kontrolną .....	194
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne..	194
Tabela 58. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne .....	195
Tabela 59. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	196

---

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I .....	22
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....	30

---

## 10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Albiński R., Kleszczewska-Albińska A., Bedyńska S., *Geriatryczna Skala Depresji (GDS). Trafność i rzetelność różnych wersji tego narzędzia – przegląd badań*, *Psychiatria Polska* 2011, 45 (4): 555-562
3. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
4. *Design and Analysis of Clinical Trials – Crossover Designs – Disadvantages*, Copyright© 2017 The Pennsylvania State University, <https://onlinecourses.science.psu.edu/stat509/node/125> (data dostępu 15.06.2017 r.)
5. Dziadek K., Leconte D., Gajowniczek E., *Dystardis® (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2017 r.
6. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the investigation of bioequivalence*, London 20 January 2010, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf) (data dostępu: 18.05.2017 r.)
7. Geriatric Depression Scale (Short form), [http://geropsychiatryeducation.vch.ca/docs/education/downloads/depression/short\\_long\\_geriatric\\_depression\\_scale\\_GDS.pdf](http://geropsychiatryeducation.vch.ca/docs/education/downloads/depression/short_long_geriatric_depression_scale_GDS.pdf) (data dostępu: 23.05.2017 r.)
8. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
9. Guy W., *ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338*. Washington, DC. US Department of Health, Education and Welfare, 1976: 534-537, <https://ia600306.us.archive.org/35/items/ecdeuassessmentm1933guyw/ecdeuassessmentm1933guyw.pdf> (data dostępu 08.06.2017 r.)
10. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 25.10.2016 r.)

11. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
12. Lentz R.J., Paul G.L., Calhoun J.F., *Reliability and validity of three measures of functioning with "hard-core" chronic mental patients*, *Journal of Abnormal Psychology* 1971, 78 (1): 69-76
13. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, *PLoS Med* 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 09.06.2017 r.)
14. Munetz M.R., Benjamin S., *How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale*. *Hosp Commun Psych* 1988; 39 (11): 1172-1177
15. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 26.06.2017 r.)
16. Richter R.W. Richter B.Z., *Alzheimer's Disease: A psychiatrist's guide to practical management*, *Human Press Inc 2004*; [https://books.google.pl/books?id=0B-sBAAAQBAJ&pg=PT582&lpg=PT582&dq=cgic+clinically+significant&source=bl&ots=54cFckYFWU&sig=8\\_yQObApgNVBiKGiEvJb-GAJa0&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwjLyqfXt6zUAhVKDZoKHWliCdgQ6AEIVDAG#v=onepage&q=cgic%20clinically%20significant&f=false](https://books.google.pl/books?id=0B-sBAAAQBAJ&pg=PT582&lpg=PT582&dq=cgic+clinically+significant&source=bl&ots=54cFckYFWU&sig=8_yQObApgNVBiKGiEvJb-GAJa0&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwjLyqfXt6zUAhVKDZoKHWliCdgQ6AEIVDAG#v=onepage&q=cgic%20clinically%20significant&f=false) (data dostępu: 09.06.2017 r.)
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
18. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013--1020
19. *Summary of Product Characteristics, Tardiben 25 mg tablets*, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1489125282878.pdf> (data dostępu: 18.05.2017 r.)

- 
20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
21. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu: 20.06.2017 r.)
22. Yesavage J., Brink T., *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*, J Psychiat Res. 1983, 17 (1): 37-49

### **Badania włączone do analizy:**

#### I etap

23. Bhidayasiri R., Fahn S., Weiner W. J. i in., *Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*, Neurology 2013 Jul 30; 81 (5): 463-9
24. Chen J. J., Ondo W. G., Dashtipour K., Swope D. M., *Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature*, Clin Ther. 2012 Jul; 34 (7): 1487-504
25. Guay D. R., *Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders*, Am J Geriatr Pharmacother 2010 Aug; 8 (4): 331-73
26. Leung J. G., Breden E. L., *Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia*, Ann Pharmacother 2011 Apr; 45 (4): 525-31

#### II etap

27. Asher S., Aminoff M., *Tetrabenazine and movement disorders*, Neurology 1981, 31: 1051-1054
28. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J., i in., *Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs*, Neurology (NY). 1982, (32): 1335-1346
29. Burke R.E., Kang U.J., Jankovic J., i in., *Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials*, Mov Disord. 1989, 4 (2): 157-75
30. Jankovic J., Beach J., *Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders*, Neurology. 1997; 48 (2): 358-362
31. Jankovic J., Orman J., *Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias*, Neurology. 1988; 38 (3): 391-394
-



32. Jankovic J., *Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders with Tetrabenazine: A Double-blind Crossover study*, Ann Neurol 1982, 11: 41-47
33. Kang U.J., Burke R.E., Fahn S., *Natural history and treatment of tardive dystonia*, Mov Disord. 1986; 1 (3): 193-208
34. Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., *Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine*, Am J Psychiatry 1973, 4: 479-483
35. Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., *Treatment of Tardive Dyskinesia, I. Clinical Efficacy of a Dopamine-Depleting Agent, Tetrabenazine*, Arch Gen Psychiat 1972, 27, 95-99
36. Kenney C., Hunter C., Jankovic J., *Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders*, Mov Disord. 2007, 15; 22 (2): 193-197
37. Kertesz D.P., Swartz M.V., Tadger S. i in., *Tetrabenazine for Tardive Tremor in Elderly Adults: A Prospective Follow-up Study*, Clinic Neuropharm 2015, 38: 23-25
38. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, *Public Assessment Report Decentralised Procedure, Tardiben 25 mg tablets (tetrabenazine), Procedure No: UK/H/5877/001/DC, August 2016, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con723051.pdf> (data dostępu: 03.05.2017 r.)*
39. Miguel R., Mendonça M.D., Barbosa R., i in., *Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study*, Ther Adv Neurol Disord. 2017, 10 (2): 81-90
40. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J., *Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol*, Am J Psychiatry 1999, 156 (8): 1279-81
41. Paleacu D., Giladi N., Moore O., i in., *Tetrabenazine treatment in movement disorders*, Clin Neuropharmacol. 2004 27 (5): 230-233
42. Stacy M., Cardoso F., Jankovic J., *Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias*, Neurology 1993, 43: 937-941
43. Watson M., Skelton D., Jamali F., *Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine*, Can J. Psychiatry 1988, 33: 11-13

#### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

44. AOP Orphan Pharmaceuticals AG, *Periodic Safety Update Report, serial numer #8, 17 May 2017*
45. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33402> (data dostępu: 18.06.2017 r.)

46. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 18.05.2017 r.)
47. FDA; *Risk evaluation and mitigation strategy, NDA 21-894 Xenazine® (tetrabenazine)*; <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm129514.pdf> (data dostępu 19.06.2017 r.)

### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

#### I etap

48. Cloud L.J., Zutshi D., Factor S.A., *Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder*, Neurotherapeutics. 2014, 11 (1): 166-76
49. Fasano A., Bentivoglio A.R., *Tetrabenazine*, Expert Opin Pharmacother. 2009,10 (17): 2883-96
50. Hartmann A., *Clinical pharmacology of nondopaminergic drugs in Tourette syndrome*, Int Rev Neurobiol. 2013; 112: 351-72
51. Jankovic J., *Treatment of hyperkinetic movement disorders*, The Lancet Neurology 2009, 8 (9): 844-856
52. Kaur N., Kumar P., Jamwal S. i in., *Tetrabenazine: Spotlight on Drug Review*, Ann Neurosci. 2016, 23 (3): 176-185
53. Meyer J.M., *Forgotten but not gone: New developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia*, CNS Spectrums 2016, 21 (S1): 16-23
54. Pilleri M., Antonini A., *Therapeutic strategies to prevent and manage dyskinesias in Parkinson's disease*, Expert Opin Drug Saf. 2015, 14 (2): 281-94
55. Rakesh G., Muzyk A., Szabo S.T., i in., *Tardive dyskinesia: 21st century may bring new treatments to a forgotten disorder*, Ann Clin Psychiatry 2017, 1;29 (2): 108-119
56. Rana A.Q., Chaudry Z.M., Blanchet P.J., *New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia*, Drug Des Devel Ther 2013, 6; 7: 1329-40

#### II etap

57. Kang U.J., Burke R.E., Fahn S., *Tardive dystonia*, Adv Neurol. 1988; 50: 415-29
58. Kenney C., Hunter C., Mejia N., i in., *Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine?*, Clinical Neuropharmacology 2006, 29 (5): 259-264
59. Kimiagar I., Dobronevsky E., Prokhorov T., i in., *Rapid improvement of tardive dyskinesia with tetrabenazine, clonazepam and clozapine combined: a naturalistic long-term follow-up study*, J Neurol. 2012 Apr; 259 (4): 660-4

- 
60. Lang A.E., Marsden C.D., *Alphamethylparatyrosine and tetrabenazine in movement disorders*, *Clinical Neuropharmacology* 1982, 5 (4): 375-387
61. Mikkelsen B.O., *Tolerance of tetrabenazine during long-term treatment*, *Acta Neurol Scand.* 1983 Jul; 68 (1): 57-60
62. Peña M.S., Yalho T.C., Jankovic J., *Tardive dyskinesia and other movement disorders secondary to aripiprazole*, *Mov Disord.* 2011 Jan; 26 (1): 147-52
63. Porta M., Sassi M., Cavallazzi M., i in., *Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience*, *Clin Drug Investig.* 2008; 28 (7): 443-59
64. Remington G., Kapur S., Foussias G., i in., *Tetrabenazine augmentation in treatment-resistant schizophrenia: a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial*, *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Feb; 32 (1): 95-9
65. Scott B.L., *Evaluation and treatment of dystonia*, *South Med J.* 2000 Aug; 93 (8): 746-51
66. Szczepocka E., Magierski R., Sobow T., i in., *The use of tetrabenazine for the treatment of drug-induced tardive dyskinesia - Report of four cases*, *Aktualności Neurologiczne* 2016, 16 (4): 194-200
-