



IGNORANTIA NOCET

Dystardis[®] (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych

Analiza problemu decyzyjnego
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

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji finansowych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis wyboru komparatora.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę.....	17
3.4. Rozpoznawanie.....	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	25
3.5.1. Obraz kliniczny.....	25
3.5.2. Przebieg naturalny	25
3.5.3. Powikłania.....	26
3.5.4. Rokowanie	26
3.5.5. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	28
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	43
3.7.3. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych....	43

4. Interwencja – tetrabenazyna	48
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tetrabenazyny.....	51
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	51
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	51
5. Komparatory	51
5.1. Brak aktywnego leczenia (z opcjonalnym zastosowaniem BSC)	53
6. Efekty zdrowotne	62
7. Rodzaj i jakość dowodów	64
8. Kierunki analiz	66
8.1. Analiza kliniczna.....	66
8.2. Analiza ekonomiczna	67
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	68
9. Załączniki	70
9.1. Wyniki badania ankietowego – prof. dr hab. med. Jarosław Sławek	70
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ	77
10. Spis tabel	78
11. Spis rysunków	80
12. Bibliografia	81

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologii
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADRS	ang. <i>Abbreviated Dyskinesia Rating Scale</i> – skrócona wersja kwestionariusza oceny późnych dyskinez
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – skala do oceny ruchów mimowolnych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	ang. <i>American Psychiatric Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Psychologiczne
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC _∞	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 _t	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
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
C _{max}	ang. <i>peak concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
DRBA	ang. <i>dopamine receptor blocking agents</i> – blokery receptorów dopaminergicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EPS	ang. <i>extrapyramidal symptoms</i> – objawy pozapiramidowe
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D
ESRS	ang. <i>Extrapyramidal Rating Scale</i> – skala oceny objawów pozapiramidowych Chouinarda
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GABA	ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i> – kwas gamma-aminomasłowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LPP	leki przeciwpsychotyczne
MZ	Minister Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
PLC	placebo
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
Rp	Lek wydawany na receptę
SF-36	ang. <i>The Short Form-36</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w skróconej formie
SFDPH	ang. <i>San Francisco Department of Public Health</i> – departament publicznej służby zdrowia w San Francisco
TBZ	tetrabenazyna
TDRS	ang. <i>Tardive Dyskinesia Rating Scale</i> – skala oceny późnych dyskinez
TD	ang. <i>tardive dyskinesia</i> – dyskineza późna
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VMAT	ang. <i>vesicular monoamine transporter</i> – pęcherzykowy transporter monoamin
WFSBP	ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej

Streszczenie

Celem APD dla leku Dystardis® (tetrabenazyna, TBZ) stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej (TD, ang. *tardive dyskinesia*) u dorosłych chorych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnej. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (PICOS, ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Dyskineza późna definiowana jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów, takich jak mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz ruchy choreoatetotyczne w obrębie tułowia i kończyn, należy do grupy przewlekłych polekowych objawów pozapiramidowych (EPS, ang. *extrapyramidal symptoms*). Występowanie tych objawów związane jest ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych (LPP), poprzez ich działanie zaburzające przekąźnictwo dopaminergiczne.

W ramach dyskinezy późnej wyróżnia się 3 główne grupy objawów: akatyzię, dystonię oraz tiki. Ponadto, wyróżnia się mioklonie, drżenie, atetozy, balizmy, ruchy płasawicze oraz stereotypowe. Najczęstszą postacią dyskinezy jest dyskineza ustno-twarzowa objawiająca się powtarzającymi się ruchami cmokania, lizania i żucia.

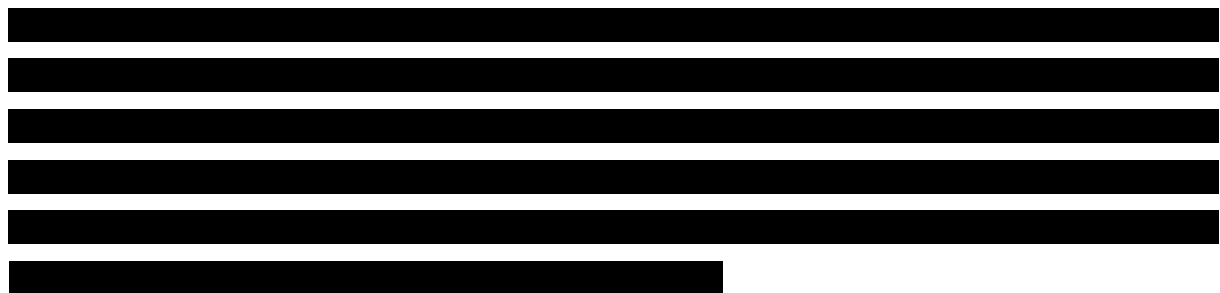
Objawy TD ujawniają się w związku z prowadzoną terapią LPP, których stosowanie jest częstokroć niezbędne przez wiele lat. Dlatego też objawy TD mogą utrzymywać się przez wiele lat i mogą prowadzić do obniżenia jakości życia, w szczególności biorąc pod uwagę wpływ na sprawność i skrupowanie w towarzystwie, a tym samym aktywność społeczną chorych.

LPP stosowane są powszechnie w ramach terapii u chorych ze schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi czy chorobą dwubiegunową, a także u osób z innymi zaburzeniami neurologicznymi i psychiatrycznymi.

Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem terapii TD jest redukcja objawów u chorych. Ponieważ występowanie objawów związane jest ze stosowaniem LPP, jako postępowanie przyjmowane w pierwszej kolejności przyjmuje się podjęcie próby zmniejszenia dawki stosowanego LPP lub jego odstawienie, jak również zamianę LPP I generacji na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy atypowych LPP (czyli II generacji), które uznaje się za grupę leków w mniejszym stopniu odpowiedzialną za nasilenie objawów TD.

Po wyczerpaniu powyższych opcji terapeutycznych u chorego z TD możliwe jest dołączenie terapii supresyjnej. Wśród leków zalecanych przez międzynarodowe i/lub polskie wytyczne kliniczne wymieniane są: leki obniżające transmisję dopaminergiczną (tetrabenazyna, rezerpina, metyldopa), agoniści dopaminy (amantadyna), blokery kanału wapniowego (werapamil, nifedypina, nimodypina), leki cholinergiczne (deanol, fizostygmina, cholina, lecytyna), agoniści GABA¹ (klonazepam), benzamidy (tiapryd), leki wpływające na układ serotoninericzny (buspiron, trazodon), antyoksydanty (ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego, melatonina, witamina E), a także inne substancje (substancja P, acetazolamid).



Biorąc pod uwagę powyższe, przyjęto, iż **obecnie w Polsce nie jest dostępna żadna technologia o udowodnionej skuteczności** w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, a leki wskazane powyżej jako terapia supresyjna, należy uznać za **najlepsze leczenie wspomagające, tj. (BSC, ang. *best supportive care*)**.

¹ ang. *gamma-aminobutyric acid* – kwas gamma-aminomasłowy

Szczegółowa analiza sytuacji refundacyjnej w Polsce wskazuje na **brak technologii finansowanej obecnie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu** (leczenie chorych z dyskinezą późną). [REDACTED]

Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania tetrabenazyny rozpatrywane we wniosku refundacyjnym jest spójne ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Dystardis®* i obejmuje dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną, powodującą niepełnosprawność i/lub skrzepowanie w towarzystwie, jeżeli:

- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia 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.

Wnioskowanym sposobem finansowania tetrabenazyny obejmującym powyższe wskazanie jest włączenie na wykaz leków refundowanych dostępnych na receptę.

[REDACTED]

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie tetrabenazyna. Mechanizm TBZ polega na zmniejszaniu stężenia dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym, a tym samym powodując hipokinezę. Tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe, w nieznacznym stopniu wpływające na obwodowy układ nerwowy.

Rejestracja leku pod nazwą handlową Tardiben® została przeprowadzona zgodnie z procedurą rejestracji leków generycznych w ramach procedury zdecentralizowanej nr UK/H/5877/001/DC, z Wielką Brytanią jako krajem referencyjnym (ang. *Reference Member State*). Krajami zainteresowanymi (ang. *Concerned Member States*) były: Polska, Austria,

Bułgaria, Finlandia, Niemcy, Norwegia, Rumunia oraz Słowacja. W Polsce lek ten zarejestrowano pod nazwą handlową Dystardis®.

Komparator

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

[Redacted content]

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytocznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie, jakości życia związanego z chorobą oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa tetrabenazyny względem wybranego komparatora.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla tetrabenazyny istnieją badania kliniczne umożliwiające porównanie względem braku aktywnego leczenia (w badaniach z zaślepieniem określanego również jako placebo) – odnaleziono badania *Ondo 1999*, *Jankovic 1982*, *Asher 1981* i *Kazamatsuri 1973*.

Odnaleziono również badania eksperymentalne jednoramienne oraz badania obserwacyjne, na podstawie których możliwa będzie pełna ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa TBZ w długoterminowej – kilkuletniej obserwacji chorych (m.in. badanie *Watson 1988*, *Miguel 2017*, *Kenney 2007*).

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Dystardis[®] (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dystardis[®] (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dystardis[®] w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Dystardis® (TBZ, tetrabenazyna) stosowanego w leczeniu dyskinezy późnej jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (PICOS, ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla TBZ określono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Dystardis[®]* [3], w którym jest ona wskazana do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej (TD, ang. *tardive dyskinesia*), 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.

W klasyfikacji ICD-10² choroba ta jest oznaczana kodem G24.01.

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Istotną rolę w zakresie regulacji czynności ruchowych, w tym przede wszystkim w prawidłowym i płynnym ich wykonywaniu, odgrywa układ piramidowy. Za jego prawidłowe funkcjonowanie w głównej mierze odpowiedzialne są neurony i receptory dopaminergiczne [49].

Leki, które zaburzają przebieg dopaminergiczny lub takie, które blokują receptory dopaminergiczne, mogą negatywnie oddziaływać na układ pozapiramidowy (głównie są to LPP I generacji), prowadząc do wystąpienia przewlekłych polekowych objawów pozapiramidowych (EPS, ang. *extrapyramidal symptoms*), do których zalicza się:

² ang. *International Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- ⊗ dyskinezę późną;
- ⊗ parkinsonizm polekowy;
- ⊗ ostre reakcje dystoniczne (dyskinezy napadowe);
- ⊗ akatyzję polekową [41, 49].

Objawy pozapiramidowe spowodowane stosowaniem leków pojawiają się zwykle w określonej kolejności w czasie, tj. najpierw pojawia się akatyzja i dystonie, następnie parkinsonizm, a na końcu dyskinezy (zwykle późne), zdarza się jednak, że objawy dwóch lub więcej EPS występują równocześnie [47].

Dyskinezę późną definiuje się jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów, takich jak mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz ruchy choreoatetotyczne w obrębie tułowia i kończyn [41, 43].

Wyróżnia się 3 najczęstsze warianty dyskinezy późnej:

- ⊗ akatyzja – niepokojąca, a czasami nieodparta chęć poruszania nogami lub innymi częściami ciała (najczęściej tułowiem);
- ⊗ dystonia – nieprawidłowe napięcie, położenie i skurcze mięśni (najczęściej związana z przyjęciem nieprawidłowej, skręconej postawy ciała). Może obejmować mięśnie twarzy, szyi, ramion lub tułowia;
- ⊗ tiki – krótkie skurcze mięśni (tiki motoryczne lub mięśniowe), zwykle zlokalizowane w obrębie twarzy, w tym tiki wokalne, pojawiające się wielokrotnie i bez ostrzeżeń [28, 31, 63].

Ponadto obserwuje się również inne grupy objawów zaliczane do TD:

- ⊗ mioklonie (zrywy mięśniowe) – szybkie ruchy niepodlegające kontroli, mogące dotyczyć wszystkich mięśni. Łatwo zauważalne jeśli wystąpią w obrębie ramion, palców i nóg;
- ⊗ drżenia – najczęściej zauważalne w obrębie dłoni i ramion, jednak ich występowanie może być zaobserwowane w obrębie każdej części ciała, nawet w obrębie głowy czy dotyczące emisji głosu;
- ⊗ atetozy – powolne ruchy mimowolne, występujące nieregularnie i najczęściej obejmujące palce rąk, rzadziej mięśnie szyi, twarzy, ust;
- ⊗ balizmy – nasilone, gwałtowne i nierytmiczne ruchy o dużej amplitudzie, które mogą doprowadzać do urazów, upadków oraz obrażeń ciała. Występują w obrębie

proksymalnych części kończyn i najczęściej obejmują jedną połowę ciała (hemibalizm). Znacznie rzadziej ten rodzaj ruchów mimowolnych dotyczy tylko jednej kończyny (monobalizm), a w wyjątkowych przypadkach obejmuje obie kończyny górne (bibalizm) lub dolne (parabalizm);

- ⊗ ruchy płasawicze – często współistniejące z balizmami;
- ⊗ ruchy stereotypowe – samoczynnie, wielokrotnie powtarzające się te same ruchy [28, 63].

Najczęstszą postacią TD są zaburzenia ruchowe w obrębie mięśni twarzy, ust i języka. Rzadziej obejmują inne części ciała (szyję, tułów, miednicę i kończyny). Spotykana jest niekiedy dyskineza mięśni oddechowych tj., przepony, krtani czy gardła, które znacznie utrudniają oddychanie, połykanie i mowę. Dyskineza mięśni oddechowych uważana jest za jedną z cięższych postaci TD, niekiedy zagrażającą życiu [43].

Klasycznym przykładem TD są stereotypowe i powtarzające się ruchy cmokania, lizania i żucia, dotyczące ust, języka i żuchwy [41].

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat częstości występowania TD zgodnie z klasyfikacją DSM IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego).

Tabela 1.
Częstość występowania TD w obrębie poszczególnych części ciała wg klasyfikacji DSM IV (objawy mogą występować jednocześnie w kilku obszarach)

Rodzaj zaburzeń	Częstość występowania [%]
Dyskineza ustno-twarzowe	75%
Zaburzenia ruchów kończyn	50%
Zaburzenia ruchu w obrębie tułowia	25%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Niedźwiedzka 2001* [43]

3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyny powstawania TD nie są do końca poznane, jednak upatruje się ich w przewlekłej terapii lekami przeciwpsychotycznymi [41, 59].

W literaturze wskazuje się różne mechanizmy patofizjologiczne powstawania TD. Są to między innymi up-regulacja receptorów dopaminowych, dysregulacja wpływu dopaminy na substancję czarną (łac. *substantia nigra*), neurodegeneracja prążkowiec, zmiany plastyczności synaptycznej spowodowane przepięciami kwasu γ -aminomasłowego w neuronach prążkowiec odpowiedzialnych za koordynację ruchową czy uszkodzenie oksydacyjne oraz zmiany w obrębie receptora 5-HT₂ [41, 53, 59].

Autorzy wielu publikacji podkreślają w ostatnim czasie rolę stresu oksydacyjnego w powstawaniu TD. Potwierdzono, iż przewlekłe stosowanie neuroleptyków zwiększa produkcję wolnych rodników, które z kolei wpływają na powstawanie zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), co prowadzi do uszkodzenia neuronów dopaminergicznych. Istnieją ponadto badania, w których wskazuje się, że nasilona produkcja wolnych rodników ma miejsce w trakcie leczenia klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, co odpowiadałoby ich większemu potencjałowi wywoływania TD [54].

TD najczęściej występuje u chorych poddanych terapii LPP w przebiegu takich chorób jak schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne czy choroba dwubiegunowa. Rozpoznawane są także u osób z innymi zaburzeniami neurologicznymi i psychiatrycznymi. Ponadto, uwzględniając fakt, iż TD może wystąpić nawet po przyjęciu pojedynczej dawki LPP, narażone na wystąpienie TD są również osoby z alkoholowym zespołem płodowym, zaburzeniami rozwojowymi i innymi zaburzeniami mózgu [28].

Dyskineza polekowa może wystąpić również podczas redukcji dawki leku lub po jego odstawieniu [41].

Pogląd, iż tylko klasyczne leki przeciwpsychotyczne wpływają na wystąpienie TD jest już nieaktualny. Z licznych opisów przypadków wynika, że również leki atypowe mogą nasilać dyskinezę lub nawet ją wywoływać. Z kolei leki, które są uważane za najbezpieczniejsze pod tym względem, tj. kwetiapina i kłozapina, ze względu na ich profil bezpieczeństwa (sedacja, spadki ciśnienia, a w przypadku kłozapiny ryzyko agranulocytozy) nie mogą być u części chorych zastosowane [54].

Ryzyko wystąpienia TD zwiększają:

- ⊕ podeszły wiek – stanowi najczęściej wskazywany czynnik ryzyka rozwoju TD. Dane statystyczne wskazują, że u chorych w wieku powyżej 40-50 lat stwierdza się je trzykrotnie częściej niż u osób młodszych. Z kolei u osób powyżej 65. roku życia częstość ta jest już 5-7 krotnie wyższa niż u osób młodszych. Ponadto, należy podkreślić, że u osób starszych dyskineza charakteryzuje się cięższym przebiegiem, są w większym stopniu odporne na leczenie oraz częściej obejmują twarz i usta, podczas gdy u młodszych chorych dyskineza częściej zlokalizowana jest w obrębie kończyn i tułowia i pojawia się w związku z redukcją dawki lub odstawieniem neuroleptyku [3, 31, 41, 42, 43];
 - ⊕ pleć żeńska – dane dotyczące rozpowszechnienia TD wskazują, że stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 1,7:1. Zależność ta jest widoczna szczególnie wśród osób powyżej 65. roku życia. Nie ma jednoznacznych danych na temat przyczyn tej różnicy. Z dużym prawdopodobieństwem jest to związane z połączeniem dwóch czynników: wieku oraz ze znanego wpływu estrogenów na układ dopaminergiczny znajdujący się w prążkowiu układu limbicznego. Spadek stężenia estrogenów u dojrzałych kobiet wpływa na redukcję efektu antydopaminergicznego i neuroprotekcyjnego, co przekłada się na wzrost ryzyka zaburzeń ruchowych, m.in. TD. Istnieje ponadto związek pomiędzy podwyższonym stężeniem prolaktyny stwierdzanym u kobiet w okresie postmenopauzalnym, a występowaniem ciężkiej dyskinezy [41, 42, 43];
 - ⊕ rozpoznanie zaburzeń afektywnych – chorzy ze współistniejącymi zaburzeniami afektywnymi są grupą najbardziej podatną na rozwój dyskinezy późnej. W przypadku chorych, u których po 6 latach terapii lekami antypsychotycznymi stwierdza się zaburzenia schizoafektywne, odsetek chorych z TD wynosi 26%, podczas gdy u chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią jest to tylko 18%. Dodatkowo ryzyko zwiększa się jeśli u chorego ze schizofrenią stwierdza się współwystępowanie objawów depresyjnych, a wśród jego krewnych zaburzeń afektywnych [31, 43];
 - ⊕ organiczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [41, 42, 43, 53]:
 - ⊕ spontaniczna dyskineza i dyskretne zaburzenia układu nerwowego;
 - ⊕ objawy negatywne;
 - ⊕ nasilenie zaburzeń poznawczych.
-

Ryzyko wystąpienia TD jest wyższe u chorych, którzy są poddawani terapii antypsychotycznej ze wskazań psychicznych innych niż schizofrenia, tj. u chorych na padaczkę, uzależnionych od alkoholu czy z upośledzeniem umysłowym.

Przypuszcza się, iż pierwotne uszkodzenia mózgu są przyczyną zarówno schizofrenii, jak i TD, jednak nie jest jasny związek pomiędzy spontaniczną dyskinezą u chorych na schizofrenię nigdy nie leczonych lekami neuroleptycznymi a dyskinezą późną [43];

- ⊗ wczesne objawy pozapiramidowe – uznane są za czynnik prognostyczny rozwoju TD [31, 43, 53];
- ⊗ występowanie TD w rodzinie chorego [42, 43];
- ⊗ palenie papierosów [42, 43];
- ⊗ cukrzyca [31, 42, 43];
- ⊗ czynniki związane ze stosowanym leczeniem:
 - ⊗ rodzaj leku: wyższe ryzyko wystąpienia TD u chorych leczonych preparatami o przedłużonym działaniu, jak również u chorych leczonych klasycznymi LPP I generacji w porównaniu z atypowymi LPP;
 - ⊗ stosowanie leków o silnym działaniu antydopaminergicznym;
 - ⊗ wysokie dawki stosowanych leków;
 - ⊗ czas leczenia neuroleptykami: ryzyko wystąpienia TD w pierwszych 5 latach leczenia wzrasta o 5% na każdy rok stosowania terapii neuroleptycznej;
 - ⊗ większa liczba przerw w stosowaniu leków neuroleptycznych [42, 43, 53];
- ⊗ rasa – wyższa częstość występowania TD w populacjach czarnej i azjatyckiej [42];
- ⊗ czynniki genetyczne (polimorfizm receptorów D2/D3) [42, 43, 53].

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie ryzyka wystąpienia EPS dla LPP I generacji (typowych) względem LPP II generacji (atypowych) [49].

Tabela 2.
Porównanie ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych dla LPP I generacji (typowych) względem LPP II generacji (atypowych)

LPP I generacji (typowe)	Ryzyko zaburzeń pozapiramidowych	LPP II generacji (atypowe)
Flufenazyna, haloperydol, perfenazyna, trifluoperazyna, klopentyksol	Działanie bardzo silne lub bardzo często występujące	x
Chlorpromazyna, flupentiksol	Działanie silne lub często występujące	x
Perazyna, promazyna, tiorydazyna	Działanie słabe lub rzadko obserwowane	Risperidon
Chlorprotiksen,	Działanie znikome lub występujące	Amisulpryd, klozapina,

LPP I generacji (typowe)	Ryzyko zaburzeń pozapiramidowych	LPP II generacji (atypowe)
lewomepromazyna, sulpiryd	sporadycznie	kwetiapina, olanzapina, zyprazydon

Źródło: opracowanie własne na podstawie Sapa 2009 [49]

3.4. Rozpoznawanie

Zasady ogólne i kryteria diagnostyczne

TD rozpoznawane są na podstawie dokładnej analizy:

- ⊗ wywiadu dotyczącego stosowanych leków;
- ⊗ wywiadu rodzinnego;
- ⊗ przebiegu i występowania objawów w czasie;
- ⊗ danych demograficznych i epidemiologicznych;
- ⊗ badania fizykalnego, neurologicznego i psychiatrycznego [3].

Według polskich zaleceń (*Niedźwiecka 2001*) w celu rozpoznania zaburzenia jako dyskinezy późnej, w pierwszej kolejności niezbędne jest stwierdzenie stosowania terapii neuroleptycznej i pojawienia się określonych zaburzeń motorycznych o charakterze atetotycznym, płasawicznym czy rytmicznym (stereotypowym). Przyjmuje się, że dobrze opracowanymi kryteriami diagnostycznymi dla TD są kryteria badawcze wg DSM IV [43].

Charakterystykę tych kryteriów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Kryteria diagnostyczne TD według DSM IV*

Rozpoznanie TD wg DSM IV
A. Ruchy mimowolne języka, żuchwy, tułowia czy kończyn, które wystąpiły w związku z przyjmowaniem LPP.
B. Ruchy mimowolne są obserwowane przez okres przynajmniej 4 tygodni i przyjmują jedną z następujących form: 1. ruchy płasawiczne; 2. ruchy atetotyczne; 3. ruchy rytmiczne (stereotypowe).
C. Objawy wymienione w punktach A i B rozwijają się podczas terapii neuroleptykami lub w przeciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia doustnego (albo w przeciągu 8 tygodni po zakończeniu leczenia preparatami o przedłużonym uwalnianiu).
D. Kuracja neuroleptyczna trwała przynajmniej 3 miesiące (1 miesiąc w przypadku osób powyżej 60. r.ż.).
E. Objawy nie są związane z zaburzeniami neurologicznymi czy somatycznymi (np. płasawicą Huntingtona, płasawicą starczą, spontanicznymi dyskinezami, nadczynnością tarczycy, chorobą Wilsona), źle dobraną protezą zębów, czy przyjmowaniem innych leków, które mogą powodować ostre odwracalne dyskinezy (np. lewodopa, bromokryptyna). Objawy tych zaburzeń powinny występować przed rozpoczęciem kuracji neuroleptykami.

Rozpoznanie TD wg DSM IV

F. Objawy nie są ostro występującymi poneuroleptycznymi zaburzeniami ruchu (ostra akatyzya poneuroleptyczna, ostra dystonia poneuroleptyczna).

*prawdopodobnie rozpoznanie TD zgodnie z kryteriami DSM IV możliwe jest po spełnieniu przez chorego wszystkich wskazanych w tabeli kryteriów (w źródle nie przedstawiono szczegółowych danych na temat sposobu przeprowadzania oceny)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Niedźwiedzka 2001* [43]

Zastosowanie diagnostyczne znajdują także kryteria badawcze zaproponowane przez Schooler i Kane (1982 r.). Kryteria te obejmują:

- ⊕ co najmniej 3 miesiące łącznego czasu ekspozycji na leki antydopaminergiczne;
- ⊕ wykluczenie innych przyczyn występowania ruchów mimowolnych (np. zmian naczyniowych w OUN),
- ⊕ stwierdzenie obecności jakichkolwiek ruchów mimowolnych w dwóch różnych regionach, których nasilenie oceniono jako co najmniej łagodne (2 punkty w skali AIMS, ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale* – skala do oceny ruchów mimowolnych) lub ruchy mimowolne w jednym regionie, jeśli ich nasilenie oceniono jako umiarkowane (3 punkty w skali AIMS) [43, 53].

W poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono kryteria Schooler i Kane.

Tabela 4.
Kryteria diagnostyczne TD wg Schooler i Kane (1982 r.)

Ocena	Opis
Prawdopodobne TD	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ co najmniej trzymiesięczny okres przyjmowania neuroleptyków; ⊕ wystąpienie przynajmniej średnio nasilonych ruchów mimowolnych w jednym lub kilku rejonach ciała lub mniej nasilonych ruchów, ale w większej ilości rejonów ciała; ⊕ wykluczenie innych czynników, które mogą powodować ruchy mimowolne; ⊕ objawy występują tylko sporadycznie.
Maskowane prawdopodobne TD	Chorzy, u których prawdopodobne objawy dyskinetyczne ustępują po ponownym włączeniu lub podniesieniu dawki neuroleptyku.
Przejściowe TD	Chorzy, u których wcześniej wystąpiła prawdopodobna dyskineza późna, badani ponownie po 3 miesiącach nie wykazują objawów dyskinetycznych. Bez ponownego wprowadzenia czy też zwiększenia dawki neuroleptyku.
Odstawienne TD	Chorzy, u których pojawiły się wyraźne dyskinezy w ciągu 2 tygodni po odstawieniu neuroleptyków.
Przetrwałe TD	Chorzy, którzy spełniali kryteria prawdopodobnych TD i spełniają je przez okres następnych 3 miesięcy niezależnie od tego czy przyjmują neuroleptyk.
Maskowane przetrwałe TD	Chorzy spełniający wcześniej kryteria przetrwałych TD, u których zaburzenia ustąpiły po 3 tygodniach po włączeniu lub zwiększeniu dawki neuroleptyku.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Niedźwiedzka 2001* [43]

Zalecenia polskie z 2001 roku (*Niedźwiecka 2001*) określają schemat przeprowadzania badania w kierunku TD. Zakładają one, iż chory powinien być badany raz na kwartał, najlepiej z zastosowaniem skali AIMS z zalecanym stałym schematem badania [43].

Jako czynności niezbędne do przeprowadzenia w trakcie badania wymienia się:

- ⊗ obserwowanie chodu;
- ⊗ sprawdzenie jamy ustnej (ewentualnie usunięcie źle dobranej protezy);
- ⊗ spytanie badanego, czy nie zauważył ruchów mimowolnych;
- ⊗ posadzenie pacjenta z dłońmi opartymi na kolanach, nogami lekko rozsuniętymi a stopami płasko opartymi o podłogę;
- ⊗ posadzenie następnie tak, by dłonie luźno zwiślały obok kolan;
- ⊗ poproszenie o dwukrotne otwarcie ust, obserwowanie języka;
- ⊗ poproszenie o dwukrotne wysunięcie języka;
- ⊗ poproszenie, aby kciukami dotknął każdego z palców ręki w ciągu 15 sekund, w tym czasie obserwowanie twarzy i kończyn;
- ⊗ poproszenie, aby stanął z ramionami wyciągniętymi do przodu [43].

Informacje jakie odnaleziono w literaturze przedmiotu sugerują, iż nie istnieje test laboratoryjny służący diagnozowaniu TD [3].

Objawy TD nasilają się pod wpływem stresu, ulegają redukcji w czasie uspokojenia i nie występują w czasie snu [3]. Częstość i amplituda ruchów stwierdzanych w TD u każdego chorego i w różnych okresach są odmienne. Dlatego też istnieje potrzeba oceny ciężkości nasilenia ruchów i ich częstości w czasie [42].

Przed definitywnym postawieniem diagnozy TD należy przeprowadzić wnikliwy wywiad chorobowy. Zdarza się, że spontaniczne dyskinezy (przeważnie dyskinezy w obrębie twarzoczaszki) obserwowane są u chorych starszych, którzy nie przyjmowali terapii neuroleptycznej. Leki przeciwdepresyjne, normotymiczne czy przeciwhistaminowe rzadko powodują neurologiczne działania niepożądane – w tym dyskinezę, akatyzję i drżenie, a jeśli tego rodzaju zdarzenia wystąpią, zaprzestanie terapii skutkuje ich ustąpieniem [31].

Zgodnie z kryteriami rozpoznawania TD, ich czas trwania powinien wynosić co najmniej 2 tygodnie, a ekspozycja na lek powinna wynosić co najmniej 3 miesiące. Istotnym jest, że początek objawów TD powinien nastąpić w czasie przyjmowania leków neuroleptycznych lub w czasie kilku tygodni od odstawienia leku antydopaminergicznego [53].

Diagnostyka różnicowa

Proces diagnostyczny jest utrudniony ze względu na nieustaloną etiologię TD i możliwość samoistnego występowania dyskinezy [43]. Diagnostyka różnicowa powinna uwzględniać istnienie przyczyny neurologicznej czy choroby uszkadzającej OUN (najczęściej choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona, choroba Wilsona, guzy mózgu, choroby metaboliczne) [43].

Należy również zróżnicować objawy TD z manieryzmami i ruchami stereotypowymi w schizofrenii oraz wykluczyć istnienie zaburzeń ogólnych, do których zalicza się problemy stomatologiczne (np. źle dobrana proteza zębowa czy kontrola ubytków w jamie ustnej, która może powodować ruchy języka podobne do tych obserwowanych w TD). Objawy zbliżone do TD mogą występować również jako efekt uboczny stosowania innych substancji (np. leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych, przeciwparkinsonowskich czy środków psychostymulujących) [43].

W poniższej tabeli przedstawiono cechy odróżniające od siebie TD i parkinsonizm polekowy.

Tabela 5.
Diagnostyka różnicowa (TD vs parkinsonizm polekowy)

	TD	Parkinsonizm polekowy
Czas wystąpienia	Późno	Wcześnie
Rodzaj ruchów	Choreoatetotyczne	Drżenia
Częstość ruchów	Podwyższona	Zredukowana
Napięcie mięśniowe	Zredukowane	Podwyższone
Najczęstsza lokalizacja	Twarzoczaszka	Kończyny
Odpowiedź na leki antycholinergiczne	Tendencja do pogorszenia	Tendencja do poprawy

Źródło: opracowanie własne na podstawie Gardos 2003 [31]

Ponadto, TD i parkinsonizm polekowy może wystąpić u tego samego chorego jednocześnie, co dodatkowo wpływa negatywnie na możliwość postawienia właściwej diagnozy [31].

Skale oceny nasilenia TD

W praktyce klinicznej do diagnostyki oraz określenia postępu objawów pozapiramidowych najczęściej wystarczają dokładny wywiad i obserwacja chorego w zakresie zaburzeń ruchowych [41], natomiast spośród narzędzi diagnostycznych najczęściej stosowanym do oceny występowania i nasilenia TD jest 12-elementowa skala AIMS [35, 43, 53].

W praktyce klinicznej stosuje się również:

- ⊗ skalę oceny dyskinezy późnej – TDRS (ang. *Tardive Dyskinesia Rating Scale*). Jest to największa i najbardziej rozbudowana, kilkudziesięciopunktowa skala, której bardziej popularnym wariantem jest wersja skala ADRS (ang. *Abbreviated Dyskinesia Rating Scale* – skrócona wersja kwestionariusza oceny TD) [35, 43];
- ⊗ skalę oceny objawów pozapiramidowych Chouinarda (ESRS, ang. *Extrapyramidal Rating Scale*) [35, 43]. Skala ta jest często stosowana w badaniach dotyczących leków, jednak została opracowana w innym celu [43].

Poniżej scharakteryzowano zalecaną do stosowania skalę AIMS.

Skala Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS)

Skala AIMS jest najczęściej stosowanym narzędziem do oceny TD. Pełne badanie zajmuje około 15-20 minut i pozwala na ocenę zaburzeń ruchu w trzech częściach ciała:

- ⊗ dyskineza ustno-twarzowa;
- ⊗ ruchy kończyn;
- ⊗ ruchy tułowia [32, 61].

Dodatkowo ocenia się ogólne zaburzenia ruchu i ocenę stanu uzębienia (ocena ta może być pomocna w określeniu ruchów ust, żuchwy i języka). Każdy element jest oceniany w 5-punktowej skali: od 0 (brak zaburzeń) do 4 (ciężkie zaburzenia) [32, 61]. Uważa się, że zdefiniowanie na podstawie wyniku w skali AIMS stopni nasilenia TD ma charakter arbitralny [31].

W ramach oceny analizowane są ruchy dyskinetyczne o największym nasileniu w trakcie obserwacji chorego. Te z nich, które ujawniają się po prowokacji oceniane są o 1 punkt mniej niż spontaniczne nieprawidłowe ruchy mimowolne [35].

Skala AIMS pozwala na skuteczną ilościową ocenę nasilenia ruchów mimowolnych. Ze względu na fakt, że dyskineza dotyczy odległych od siebie części ciała, istnieje ryzyko, iż wyznaczenie diagnostycznych punktów odcięcia może doprowadzić do rozpoznania zaburzeń o znacznej heterogenności. Jest skalą szczególnie użyteczną do stosowania jako badanie przesiewowe dla oceny TD, głównie ze względu na to, że nie jest czasochłonna i może być stosowana u większości chorych [35].

Należy jednocześnie zwrócić uwagę na problemy w ocenie TD za pomocą skali AIMS, które wynikają ze zmienności obrazu klinicznego zaburzenia (w odniesieniu do umiejscowienia w ciele oraz jego nasilenia) spowodowanej przyjmowaniem leków, postawą ciała, lękiem oraz ruchliwością poszczególnych chorych. Zaobserwowano przypadki samoistnego wahania się zaburzeń w ciągu kilku dni, jak również nawet o różnych porach dnia, dlatego też zaleca się kilkukrotne powtórzenie badania oraz w miarę możliwości przeprowadzenie go za każdym razem o tej samej porze dnia i przez tego samego oceniającego [35].

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny

W obrazie chorobowym dominują nieregularne, mimowolne ruchy mięśni przede wszystkim w obrębie twarzoczaszki (twarzy, warg, języka), które prowadzą do widocznych grymasów twarzy, wypychania języka i żuchwy, cmokania, chrząkania czy też zgrzytania zębami. Mogą również występować mimowolne ruchy w obrębie karku, kręgosłupa i kończyn, przypominające ruchy płasawicze (szczegółowy opis obszarów objętych objawami przedstawiono w rozdziale 3.2) [49].

3.5.2. Przebieg naturalny

Początek objawów TD jest najczęściej niezauważalny. Jak wspomniano wcześniej, objawy pojawiają się przeważnie po leczeniu przeciwpsychotycznym trwającym ponad 3 miesiące,

przy czym u chorych powyżej 60. roku życia mogą one wystąpić już po miesiącu takiej terapii [54].

Przebieg dyskinezy późnej może być falujący i przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji, jednak przeważnie objawy postępują i ulegają nasileniu. Istotnym jest, iż nasilają się one pod wpływem stresu, natomiast ustępują w czasie snu [53].

3.5.3. Powikłania

Wystąpienie u chorego TD wpływa na obniżenie jakości życia, co jest związane z występowaniem zaburzeń mowy i połykania, jak również problemów z poruszaniem się i zachowaniem postawy. Istotne z punktu widzenia chorego ograniczenia związane z wykonywaniem codziennych czynności odnotowuje się u około 20% chorych ze stwierdzonymi TD. Przeważnie ograniczenia te wiążą się również ze zwiększonym nasileniem objawów psychicznych i gorszym przebiegiem choroby. Istnieją doniesienia wskazujące na zwiększoną umieralność chorych na schizofrenię ze współistniejącymi TD [53].

3.5.4. Rokowanie

Za korzystne czynniki prognostyczne przyjmuje się młodszy wiek, niższe dawki leków przeciwpsychotycznych, dłuższy czas obserwacji, jak również krótszy czas stosowania leczenia i krótszy czas trwania TD [54].

Na pogorszenie rokowania u chorych na TD wpływa fakt, iż mają one charakter przewlekły, przyczyniają się do inwalidyzacji życia chorych oraz są związane z występowaniem zjawiska stygmatyzacji społecznej. Wszystkie te zjawiska utrudniają proces rehabilitacji oraz negatywnie wpływają na współpracę w leczeniu [43].

Najpoważniejszym aspektem TD jest to, że mogą one utrzymywać się przez miesiące lub lata po odstawieniu leku, a u niektórych chorych mogą być nieuleczalne [42].

Nie zidentyfikowano danych świadczących o wpływie TD na długość życia chorych.

3.5.5. Monitorowanie postępów choroby

Z uwagi na fakt, iż u znaczącej części chorych niemożliwe jest całkowite odstawienie stosowania LPP, a tym samym wykluczenie głównego czynnika prowadzącego do

występowania objawów dyskinezy późnej oraz z uwagi na fakt, iż objawy TD mogą utrzymywać się przez długi czas, nawet pomimo odstawienia tych leków, głównym celem leczenia chorych z dyskinezą późną jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby oraz poprawa jakości życia. Należy pamiętać, że leczenie jest objawowe. Ponadto, jak każda farmakoterapia, niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego też w czasie trwania leczenia należy monitorować chorego klinicznie i laboratoryjnie.

W celu oceny skuteczności terapii, za jedne z ważniejszych metod pomiarowych uznawana jest przede wszystkim skala AIMS, jak również skale TDRS i ESRS. Ponadto, istotna jest ocena jakości życia chorych, w szczególności z uwagi na potencjalny wpływ objawów na udział chorego w życiu społecznym.

Charakterystykę skali AIMS, TDRS czy ESRS opisano szczegółowo w rozdziale 3.4. Warto zauważyć, iż w przypadku analizowanego wskazania, ocena stanu klinicznego chorych może odbywać się w oparciu o różnorodne, niezwalidowane skale i kwestionariusze. Ma to związek przede wszystkim z bardzo indywidualnym profilem objawów występujących u chorych oraz brakiem powszechnie dostępnej zwalidowanej skali, uwzględniającej kompleksową ocenę szerokiego spektrum objawów TD.

Nie odnaleziono skal służących ocenie jakości życia specyficznych dla oceny chorych z TD, dlatego też najprawdopodobniej do oceny jakości życia można zastosować skale uniwersalne, takie jak np.: kwestionariusz oceny jakości życia w skróconej formie (SF-36 ang. *The Short Form-36*) czy Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D (EQ-5D, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire*).

Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D składa się z części oceniających jakość życia w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty). Drugą część kwestionariusza to wizualna skala analogowa (EQ-VAS, ang. *Visual Analogue Scale*), na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (pełne zdrowie). O lepszej ocenie jakości życia świadczy niższy wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wyższy wynik w skali EQ-VAS [55].

Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 stanowi powszechnie stosowane i uniwersalne, zwalidowane narzędzie służące do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii: funkcjonowanie fizyczne, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, witalność. Kategorie zgrupowane są w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Po przeliczeniu punktów, według określonych zasad, ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni. Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego [55].

Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik uniwersalnego, zwalidowanego kwestionariusza do oceny jakości życia EQ-5D lub SF-36);
- ⊗ ocena stopnia zaawansowania objawów choroby (m.in. wyniki w skalach AIMS, TDRS, ESRS);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Z danych przedstawionych w literaturze wynika, iż rozpowszechnienie TD jest bardzo mocno zróżnicowane i zależne od grupy chorych wyselekcjonowanych ze względu m.in. na wiek, płeć czy czas stosowania terapii przeciwpsychotycznej [43]. Według różnych źródeł częstość występowania TD zawierać się może w przedziale od 0,5% do 65% [43]. W przypadku, uwzględnienia danych pochodzących z dużych badań przeprowadzonych z udziałem chorych poddanych terapii neuroleptycznej oraz wszystkich stopni nasilenia zaburzeń dyskinetycznych, to wskaźnik częstości występowania dyskinezy późnej można szacować średnio na 20-35% [43]. Inne źródła wskazują, iż zaburzenia te rozwijają się nawet u 20% chorych poddanych terapii neuroleptycznej [31, 41, 54]. Należy podkreślić, iż powyższe wskaźniki opierają się na starszych, długoterminowych badaniach nad lekami

konwencjonalnymi. W związku z obecną praktyką większego rozpowszechnienia leków atypowych, odsetek ten prawdopodobnie jest niższy [31].

Ryzyko wystąpienia TD w pierwszych 5 latach leczenia wzrasta o 5% na każdy rok stosowania terapii neuroleptycznej [31, 43]. Po roku terapii TD stwierdzono u 5% chorych, po dwóch latach – u 10%, a po pięciu latach rozpowszechnienie osiągało 26% [43]. Według *Gardos 2003* [31] wskaźnik 5%/rok dotyczy chorych stosujących leki konwencjonalne, natomiast u chorych poddanych terapii lekami atypowymi odsetek ten jest 10-krotnie niższy i wynosi do 0,5%.

Dyskineza późna ma charakter przewlekły. Może utrzymywać się nawet do 5 lat po odstawieniu wywołującego ją leku. Szacuje się, że ustępuje zaledwie w 5-40% przypadków [41]. Pełna remisja występuje rzadko, gdyż tylko u 2% chorych po odstawieniu leku [54].

Częstość występowania TD u chorych na schizofrenię jest znacząco wyższa niż u chorych z innymi zaburzeniami psychicznymi i określana jest na 5,8-15% [43].

[REDACTED]

Obciążenie chorobą

Konsekwencje pojawienia się TD u chorych obejmują z reguły aspekty fizyczne, psychiczne, jak i socjalne [44].

Dyskineza późna wywołana terapią neuroleptyczną stanowi poważny problem farmakoterapii w psychiatrii. Przewlekły przebieg TD oraz jej inwalidyzujący wpływ i związana z tym stygmatyzacja wpływają na upośledzenie funkcjonowania chorych. Utrudniają rehabilitację, jak również negatywnie wpływają na współpracę w leczeniu i pogarszają rokowanie [43, 54].

Długotrwała terapia TD i związane z nią zaburzenia metaboliczne wydają się mieć znaczący wpływ na dobrostan chorych oraz ich zdrowie, dlatego też (zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych WFSBP z 2013 roku) wymagają one nieprzerwanego nadzoru i powinny być leczone tak szybko, jak tylko jest to możliwe [70].

Wystąpienie u chorych TD może prowadzić do wystąpienia wtórnych zaburzeń psychicznych, które wynikają z poczucia zawstydzenia ruchami, nad którymi nie mają oni kontroli. Zawstydzenie to wiąże się z próbami zakamuflowania ich i prowadzi do wycofania się chorych z życia społecznego, zwłaszcza, że interakcje z innymi ludźmi powodują stres, tym samym wzmagając nasilenie objawów TD [42].

Z kolei do najczęściej występujących zaburzeń somatycznych zalicza się problemy ze zgryzem. Dyskineza w obrębie jamy ustnej może powodować zranienia, uszkodzenia, owrzodzenia i infekcje w obrębie warg, języka, policzków czy dziąseł. Innym inwalidyzującym chorych powikłaniem są zaburzenia mowy, zaburzenia połykania czy zaburzenia oddychania (nierówny oddech, spłycenie, skrócenie oddechu, odruchowe chrząkanie, prychnięcie, dyszenie). W literaturze wskazuje się również na występowanie tak poważnych zaburzeń jak częste wymioty, uporczywe nudności, aerofagia, skurcze spastyczne przepony lub mięśni oddechowych. Pacjenci z TD są także bardziej podatni na upadki i zranienia związane z zaburzeniami chodu [44].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez

zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej z udziałem eksperta klinicznego.

3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dyskinezy późnej. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez 5 zagranicznych organizacji oraz 1 dokument wydany przez polskich specjalistów, którzy opisali aktualne standardy postępowania w leczeniu dyskinezy późnej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
NHS	2017 [68]	Stosowanie leków przeciwpsychotycznych
AAN	2013 [63, 64, 65]	Leczenie TDS
WFSBP	2013 [70]	Leczenie biologiczne chorych ze schizofrenią, część 2: leczenie długotrwałe oraz postępowanie w przypadku zdarzeń niepożądanych wywołanych stosowaniem leków przeciwpsychotycznych
SFDPH	2006 [69]	Stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji u dorosłych
APA	2004 [67]	Leczenie chorych ze schizofrenią
APA	1983 [66]	Charakterystyka jednostki chorobowej i zalecenia terapeutyczne w leczeniu dyskinezy późnej

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
Zalecenia polskie	2001 [71]	Charakterystyka jednostki chorobowej i zalecenia terapeutyczne w leczeniu dyskinez późnych

³ **NHS** (ang. *National Health Service* – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia); **AAN** (ang. *American Academy of Neurology* – Amerykańska Akademia Neurologii); **WFSBP** (ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* – Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej); **SFDPH** (ang. *San Francisco Department of Public Health* – departament publicznej służby zdrowia w San Francisco); **APA** (ang. *American Psychiatric Association* – Amerykańskie Towarzystwo Psychologiczne)

We wszystkich odnalezionych wytycznych tetrabenazyna wskazywana jest jako skuteczna opcja terapeutyczna przez większość z cytowanych organizacji. Obecnie nie można wskazać terapii obiektywnie skutecznej w leczeniu TD, która mogłaby stanowić alternatywę dla TBZ.

W przypadku stwierdzenia objawów dyskinezy późnej, w pierwszej kolejności należy zrewidować przyjmowane dotychczas przez chorego leki przeciwpsychotyczne (LPP). Z uwagi na to, iż klasyczne LPP często przyczyniają się do powstawania dyskinezy późnej, zalecanymi, czyli w najmniejszym stopniu odpowiedzialnymi za nasilanie objawów TD są LPP atypowe (II generacji), tj.: klozapina (WFSBP 2013, SFDPH 2006 i Zalecenia polskie 2011), kwetiapina (NHS 2017 i Zalecenia polskie 2011), olanzapina (NHS 2017 i Zalecenia polskie 2011) i risperydon (Zalecenia polskie 2011). W Zaleceniach polskich z 2001 wskazywane są ponadto LPP I generacji: tiorydazyna, haloperidol i lewomepromazyna. Dlatego część organizacji rekomenduje **zmianę dotychczas przyjmowanego LPP**, także **na LPP II generacji** (według WFSBP 2013, SFDPH 2006 i APA 2004). Poprawę może przynieść także **redukcja dawki przyjmowanego LPP** (według wytycznych NHS 2017, SFDPH 2006, APA 2004 oraz Zalecenia polskie 2001). Przez niektóre organizacje rekomendowane jest **przerwanie podawania LPP**, czyli wywołujących lub nasilających objawy TD (wytyczne SFDPH 2006 i APA 1983). Jednocześnie wg AAN 2013 żadne LPP nie są zalecane w leczeniu TD (wszystkie LPP mogą być przyczyną TD, a nawet mogą w większym stopniu maskować objawy niż je leczyć).

Po wyczerpaniu powyższych opcji terapeutycznych u chorego z TD możliwe jest dołączenie terapii supresyjnej, rekomendowane jest zastosowanie terapii z niżej wymienionych grup leków:

- ⊕ leki obniżające transmisję dopaminergiczną: **tetrabenazyna** (AAN 2013, WFSBP 2013, Zalecenia polskie 2011), **rezerpina** i **metyldopa** (Zalecenia polskie 2011);
- ⊕ agoniści dopaminy: **amantadyna** (AAN 2013);
- ⊕ blokery kanału wapniowego (WFSBP 2013): **werapamil**, **nifedypina**, diltiazem i **nimodypina** (Zalecenia polskie 2001). Terapiami niezalecanymi są: diltiazem i cyproheptadyna (odpowiednio przez AAN 2013 i WFSBP 2013);
- ⊕ leki cholinergiczne: **deanol**, **fizostygmina**, **cholina**, **lecytyna** (Zalecenia polskie);
- ⊕ leki antycholinergiczne: benzatropina, trójheksyfenidyl (Zalecenia polskie). Z kolei wg wytycznych WFSBP 2013 stosowanie leków z tej grupy nie jest rekomendowane;

- ⊗ agoniści GABA⁴ – w terapii krótkotrwałej: **klonazepam** (AAN 2013), **benzodiazepiny** (APA 1983 i Zalecenia polskie 2001);
- ⊗ benzamidy: **tiapryd** (WFSBP 2013 i Zalecenia polskie 2001);
- ⊗ leki wpływające na układ serotoninerгіczny: **buspiron** i **trazodon** (Zalecenia polskie 2001);
- ⊗ antyoksydanty: **ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego** i **melatonina w dawce 10 mg/dobę** (AAN 2013), **witamina E** (WFSBP 2013). Stosowanie kwasu eikozapentaenowego nie jest zalecane (AAN 2013);
- ⊗ inne: według Zaleceń polskich 2011 możliwe jest zastosowanie także: **endorfin**, **substancji P**, **naloksonu**, **estrogenów** oraz **acetazolamidu**. Jednocześnie według WFSBP 2013 stosowanie: **endorfin**, **egzogennych kwasów tłuszczowych**, **EX11582A**, **gangliozydów**, **insuliny**, **związków litu**, **naloksonu**, **estrogenu**, **fenyloalaniny**, **piracetamu**, **stefolidyny** oraz **tryptofanu** uznano za nieskuteczne.

Według Zaleceń polskich 2001, każda z podejmowanych prób terapii powinna być kontynuowana co najmniej przez 2 miesiące, by można było ocenić jej skuteczność.

Poniższy schemat przedstawia w uproszczeniu algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania TD określony na podstawie odnalezionych wytycznych. Natomiast szczegółowy opis wytycznych klinicznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

⁴ ang. *gamma-aminobutyric acid* – kwas gamma-aminomasłowy

Rysunek 1

Uproszczony algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania TD u chorych (na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych)

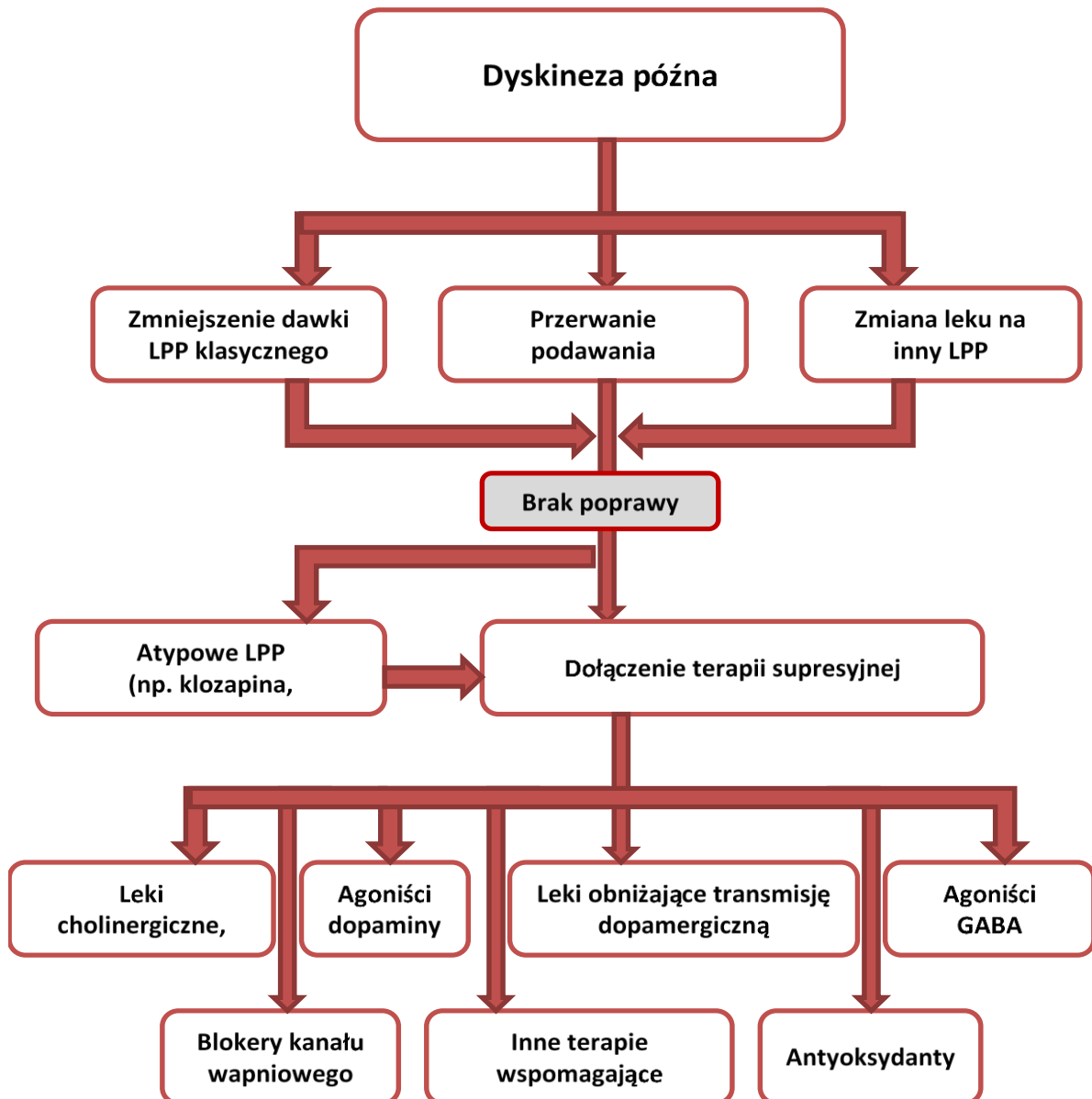


Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia późnej dyskinezy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
LPP		
NHS 2017	Chorzy z TD związaną ze stosowaniem LPP	Terapia pierwszego wyboru: LPP II generacji – kwetiapina, olanzapina (jeśli to możliwe należy zredukować dawkę).
		Terapia drugiego wyboru: LPP II generacji – klozapina, arypiprazol, amisulpiryd (jeśli to możliwe należy zredukować dawkę).
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA ⁵ (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Odstawienie LPP (terapii powodujących TD) – niewystarczające dowody do określenia efektywności [badania klasy III i IV / Rekomendacja U].
		Zmiana LPP I generacji na LPP II generacji – niewystarczające dowody do określenia efektywności [badania klasy IV / Rekomendacja U].
		Leki przeciwpsychotyczne II generacji: arypiprazol [brak dowodów naukowych], klozapina [niespójne badania klasy III], olanzapina [2 badania klasy III], kwetiapina [brak dowodów naukowych], risperidon [2 badania klasy II, 1 badanie klasy III], sertindol [brak dowodów naukowych], zyprazydon [brak dowodów naukowych] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U]. Leki neuroleptyczne mogą być przyczyną TD, ponadto mogą bardziej maskować objawy TD niż je leczyć. Dlatego <u>nie mogą być rekomendowane</u> do stosowania w TD.
		Leki przeciwpsychotyczne I generacji: flupentyksol, fluperlapina, molindon, sulpiryd, tiopropazyd [1 badanie klasy III], haloperidol [2 badania klasy II, 1 badanie klasy III] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U]. Możliwe, że haloperidol redukuje objawy TD aż do 2 tygodni, ale jego stosowanie jest związane z nasileniem objawów zespołu sztywności akinezyjnej.

⁵ ang. *dopamine receptor blocking agents* – blokery receptorów dopaminergicznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Zmiana terapii LPP na klozapinę (opcjonalnie na inne znane LPP II generacji) [poziom dowodu C / siła rekomendacji 4].
SFDPH 2006	Dorośli stosujący LPP II generacji	Nasilenie objawów TD może być zredukowane poprzez odstawienie LPP I generacji, redukcję ich dawki lub zmianę na LPP II generacji. Klozapina nie powoduje TD i ma zastosowanie w redukcji objawów TD, w szczególności dystonii. Ponadto, klozapina jest jedynym LPP II generacji, przy którego wykorzystaniu możliwe było wyleczenie nawet ciężkiej postaci TD w badaniach klinicznych.
APA 2004	Chorzy na schizofrenię z TD	Leczenie dyskinezy późnej wywołanej stosowaniem LPP I generacji opiera się na zmianie leczenia na LPP II generacji lub redukcji dawki LPP I generacji. Może wtedy wystąpić początkowy wzrost nasilenia objawów dyskinezy, a w niektórych przypadkach objawy TD mogą się utrzymywać na długo po odstawieniu LPP.
APA 1983	Chorzy z TD	W przypadku podejrzenia pierwszych objawów późnej dyskinezy standardowym postępowaniem jest odstawienie LPP. Istnieją jednak niewielkie dowody naukowe świadczące o tym, że leki neuroleptyczne o mniejszej sile działania mogą w mniejszym stopniu wywoływać TD. W niektórych przypadkach po odstawieniu leków neuroleptycznych poprawa w zakresie TD może wystąpić późno. Należy też rozważyć powrót do leków neuroleptycznych (u chorych z zaostrzeniem psychozy).
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Nie można wskazać terapii obiektywnie skutecznej. Każda z podejmowanych prób terapii powinna być kontynuowana co najmniej przez 2 miesiące by można było ocenić jej skuteczność. LPP I generacji: tiorydazyna, haloperidol, lewomepromazyna. LPP II generacji: risperydol, olanzapina, kwetiapina, klozapina. W praktyce klinicznej jednak, zmniejszenie dawki neuroleptyku może przynosić szybszą poprawę i wydaje się korzystne. Należy rozważyć więc zmniejszenie dawki neuroleptyku jako pierwszą opcję terapeutyczną. Klozapina – chorzy szczególnie oporni na leczenie (ze względu na działania niepożądane zaleca się wykorzystać wcześniej wszystkie inne LPP II generacji).
Leki obniżające transmisję dopaminergiczną		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Tetrabenazyna – może być pomocna w leczeniu TD [2 spójne badania klasy III – słabe dowody / Rekomendacja C]. Alfa-metyldopa [1 badanie klasy III], rezerpina [1 badanie klasy III]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
		– niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Tetrabenazyna może mieć pozytywny wpływ w leczeniu TD [poziom dowodu C / siła rekomendacji 4].
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Tetrabenazyna – uznana za stosunkowo bezpieczną i skuteczną terapię, rezerpina, metyldopa .
Agoniści dopaminy		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Amantadyna – przy krótkim stosowaniu razem z neuroleptykami może być pomocna w leczeniu TD [1 badanie klasy II, 2 badania klasy III – słabe dowody / Rekomendacja C]. Bromokryptyna [1 badanie klasy III i 1 badanie klasy IV] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U]. Buspiron [1 badanie klasy III] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U].
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Apomorfina, bromokryptyna, amantadyna, lewodopa, buspiron (stosowanie leków z tej grupy uznaje się za kontrowersyjne – znane są jako środki wywołujące zaburzenia ruchowe).
Blokery kanału wapniowego		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Diltiazem – <u>nie jest pomocny w leczeniu TD</u> [1 badanie klasy I – umiarkowane dowody / Rekomendacja B]. Nifedypina [badania klasy IV] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Cyproheptadyna – <u>terapia nieskuteczna</u> w leczeniu TD [poziom dowodu F]. Blokery kanału wapniowego – możliwe, że przynoszą korzyści w leczeniu TD, należy jednak uwzględnić potencjalne zdarzenia niepożądane, jak np. obniżenie ciśnienia krwi lub nawet nasilenie objawów TD [poziom dowodu F].
APA 2004	Chorzy na schizofrenię z TD	Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność blokerów kanałów wapniowych w leczeniu TD.
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Werapamil, nifedypina, diltiazem, nimodypina . Leki te należy stosować z zachowaną ostrożnością – ryzyko nasilenia poneuroleptycznej hipotonii i bradykardii).
Leki cholinergiczne		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np.	Cholina, lecytyna, fizostygmina, takryna, donepezyl, rywastygmina, deanol, meklofenoksat –

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
	chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U]. Galantamina – może nie być pomocna w leczeniu TD [1 badanie klasy II – słabe dowody / Rekomendacja C].
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Deanol, fizostygmina, cholina, lecytyna.
Leki antycholinergiczne		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Benztropina, biperyden, chlorprotiksen, triheksyfenidyl – niewystarczające dowody do określenia efektywności [brak badań z grupą kontrolną / Rekomendacja U].
		Zakończenie terapii biperydenem – niewystarczające dowody do określenia efektywności [1 badanie klasy III / Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Stosowanie leków antycholinergicznych <u>nie jest rekomendowane</u> ze względu na brak dowodów naukowych oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa [poziom dowodu F].
APA 2004	Chorzy na schizofrenię z TD	Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność leków antycholinergicznych w leczeniu TD.
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Benzatropina, trójheksyfenidyl. Obserwowana jest poprawa w zakresie ruchów mimowolnych, nie jest jednak wyjaśniony mechanizm działania tych leków.
Neurotoksyny		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Chemodenerwacja z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A – niewystarczające dowody do określenia efektywności [badania klasy IV / Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Toksyna botulinowa – <u>terapia nieskuteczna</u> w leczeniu TD [poziom dowodu F].
Agoniści GABA		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Klonazepam – powinien być rozważany jako opcja w krótkotrwałym (3-miesięcznym) leczeniu TD [1 badanie klasy I – umiarkowane dowody / Rekomendacja B].
		Baklofen – niewystarczające dowody do określenia efektywności [2 badania klasy II / Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia	Baklofen, VGB (gamma-winył-GABA), GAG (ang. <i>gamma-acetylenic-GABA</i>), progabid, muscymol,

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
	niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	walproinian sodu, tetrahydroizoksazolopirydyna – efektywność w leczeniu TD jest nierozstrzygnięta, dlatego ich stosowanie nie może być rekomendowane [poziom dowodu F]. Brak przekonujących dowodów na skuteczność benzodiazepin w zmniejszaniu objawów TD w wystarczającym stopniu. Ponadto czynnikiem ograniczającym ich stosowanie jest ryzyko rozwoju uzależnienia [poziom dowodu F].
APA 2004	Chorzy na schizofrenię z TD	Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność benzodiazepin w leczeniu TD.
APA 1983	Chorzy z TD	Jeśli nie nastąpi poprawa w ciągu kilku tygodni po odstawieniu LPP pomocne może być rozpoczęcie terapii benzodiazepiną w niskich dawkach lub rozważyć należy terapię eksperymentalne (u chorych z ustabilizowaną psychozą).
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Benzdiazepiny – możliwe skuteczne działanie, jednak na to działanie rozwija się tolerancja, a próby jej przewyciężania poprzez stosowanie 2-tygodniowych przerw prowadzą do nawrotu TD. Można je zastosować w sytuacjach, gdy konieczny jest szybki efekt terapeutyczny, nie są jednak zalecane przy długotrwałej terapii). Kwas walproinowy, baklofen, gabapentyna – brak udokumentowanej wystarczającej skuteczności.
Benzamidy		
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Tiapryd (pochodna benzamidu) może mieć korzystny wpływ na TD, brakuje jednak wystarczająco dobrze zaprojektowanych badań klinicznych by wydać rekomendację opartą na jednoznacznych dowodach [poziom dowodu F].
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Tiapryd.
Leki wpływające na układ serotonergiczny		
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Trazodon.
Antyoksydanty		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Kwas eikozapentaenowy – <u>może nie być pomocny</u> w leczeniu TD [1 badanie klasy II – słabe dowody / Rekomendacja C].
		Ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego (Gingko biloba) jest prawdopodobnie przydatną terapią w leczeniu TD [1 badanie klasy I – dane ograniczone są jednak do hospitalizowanych chorych ze schizofrenią – umiarkowane dowody / Rekomendacja B].
		Witamina E [niespójne 4 badania klasy II i liczne badania klasy III] – niewystarczające dowody do określenia

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
		efektywności [Rekomendacja U].
		Melatonina – możliwe, że nie jest skuteczna w leczeniu TD w dawce 2 mg/dobę [1 badanie klasy II], jednak możliwe, że jest skuteczna w leczeniu TD w dawce 10 mg/dobę [1 badanie klasy II] – dowody naukowe dla melatoniny w leczeniu TD uważa się za niespójne [Rekomendacja U].
		Witamina B₆, selegilina i yi-gan san (japońskie preparaty ziołowe) – niewystarczające dowody do określenia efektywności [badania klasy III / Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Witamina E [poziom dowodu C / siła rekomendacji 4] – może wносить niewielkie korzyści kliniczne.
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Witamina E, melatonina – brak udokumentowanej skuteczności; podawanie witaminy E w wysokich dawkach może wpływać na metabolizm wątrobowy, a poprawa w objawach TD może pojawić się dopiero po długim okresie leczenia.
Inne		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Acetazolamid z tiaminą (witamina B₁) [1 badanie klasy III], lewetiracetam [1 badanie klasy III] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Endorfina, egzogenne kwasy tłuszczowe, EX11582A, gangliozydy, insulina, związki litu, nalokson, estrogen, fenyloalanina, piracetam, stefolidyna, tryptofan – substancje <u>uznane za nieskuteczne</u> metody terapeutyczne w leczeniu TD [poziom dowodu F].
APA 2004	Chorzy na schizofrenię z TD	Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność agonistów kwasu gamma-aminomasłowego, egzogennych kwasów tłuszczowych, estrogeny i insuliny w leczeniu TD.
Zalecenia polskie 2001	Chorzy z TD wywołanymi przez LPP	Endorfiny, substancja P, nalokson, estrogeny, acetazolamid.
Leczenie nefarmakologiczne		
AAN 2013	Chorzy z TD wywołaną DRBA (np. chorzy na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne)	Głęboka stymulacja mózgu [badania klasy IV] lub terapia elektrowstrząsowa [opisy przypadków] – niewystarczające dowody do określenia efektywności [Rekomendacja U].
WFSBP 2013	Chorzy, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane po długotrwałym	Terapia elektrowstrząsowa [tylko opisy przypadków i serie przypadków] [poziom dowodu C / siła rekomendacji 4].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Szczegółowe zalecenia [poziom dowodu / siła rekomendacji]
	leczeniu schizofrenii za pomocą LPP	Głęboka stymulacja mózgu – leczenie w ciężkich przypadkach TD [poziom dowodu C / siła rekomendacji 4].
		Palidotomia (leczenie ostatniej szansy w bardzo ciężkich przypadkach TD) [poziom dowodu C / siła rekomendacji 4].
		Operacje neurologiczne lub terapia elektrowstrząsowa – <u>terapię nieskuteczną</u> w leczeniu TD [poziom dowodu F].

Poziom dowodu / siła rekomendacji – objaśnienia:

AAN 2013:

Poziom dowodu:

Umiarkowane dowody – ≥ 1 badanie wysokiej jakości lub ≥ 2 badania niższej jakości.

Słabe dowody – badania kliniczne wspierające inne dowody, jednak o słabej metodyce lub sile wyników.

Niewystarczające dowody – badania kliniczne o sprzecznych wynikach lub brak badań wystarczającej jakości.

Klasyfikacja badań klinicznych:

Badanie klasy I: Randomizowane badanie kliniczne z maskowaniem lub obiektywną oceną punktów końcowych przeprowadzone na reprezentatywnej grupie chorych z zastosowaniem interwencji, która jest przedmiotem analizy. Istotne dane demograficzne zostały zaprezentowane i zrównoważone w grupach lub przeprowadzono statystyczne dostosowania dla istniejących różnic. Wymagane były również:

a – ukrycie alokacji;

b – jasno zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe;

c – jasno zdefiniowane kryteria włączenia / wykluczenia;

d – właściwie przedstawiona utrata wszystkich chorych z badania (<20% chorych), a liczba chorych, którzy zmienili grupę do której zostali przydzieleni była wystarczająco niska by uniknąć ryzyka wystąpienia błędu systematycznego

e – dla badań *non-inferiority* lub *equivalence* wymagane były także:

- ⊗ autorzy badania jasno określają istotność kliniczną różnicy, dla której należy odrzucić hipotezę badawczą poprzez zdefiniowanie granicy spełnienia kryteriów niegorszej skuteczności lub równoważności;
- ⊗ standardowa terapia zastosowana w badaniu jest zbliżona do terapii stosowanych w poprzednich badaniach na podstawie których ustalono standardową terapię;
- ⊗ kryteria włączenia i wykluczenia oraz punkty końcowe dla chorych przyjmujących standardową terapię są zbliżone do tych w poprzednich badaniach, na podstawie których ustalono skuteczność standardowej terapii;
- ⊗ interpretacja wyników została przeprowadzona na podstawie analizy zgodnej z protokołem badania (ang. *per protocol*) uwzględniającej utratę chorych z badania oraz przejście do innej grupy.

Badanie klasy II: Randomizowane badanie kliniczne z maskowaniem lub obiektywną oceną punktów końcowych przeprowadzone na reprezentatywnej grupie chorych z zastosowaniem interwencji, która jest przedmiotem analizy. Brak spełnienia jednego z kryteriów a-e przedstawionych powyżej (dla badań klasy I). Prospektywne kohortowe badania z maskowaniem lub obiektywną oceną punktów końcowych, przeprowadzone na reprezentatywnej grupie chorych,

spełniające kryteria b-e przedstawione powyżej (dla badań klasy I). Istotne dane demograficzne zostały zaprezentowane i zrównoważone w grupach lub przeprowadzono statystyczne dostosowania dla istniejących różnic.

Badanie klasy III: Wszystkie inne badania kliniczne z grupą kontrolną (włącznie z badaniami z dobrze zdefiniowaną grupą kontrolną przedstawiającą naturalny przebieg choroby lub z badaniami, gdzie chorzy sami dla siebie stanowią grupę kontrolną), przeprowadzone w reprezentatywnej grupie chorych, gdzie punkty końcowe są niezależnie oceniane lub przeprowadzony jest niezależny pomiar wyników.

Badanie klasy IV: Badania kliniczne niespełniające kryteriów dla badań klasy I, II lub III, włączając konsensusy lub opinie eksperckie.

Klasyfikacja rekomendacji:

A – terapia uznana za skuteczną, nieskuteczną lub szkodliwą (lub przydatną / zapobiegającą lub nieprzydatną / niezapobiegającą) dla danego stanu w określonej populacji (poziom A wymaga co najmniej dwóch spójnych badań klasy I);

B - terapia uznana za prawdopodobnie skuteczną, nieskuteczną lub szkodliwą (lub prawdopodobnie przydatną / zapobiegającą lub nieprzydatną / niezapobiegającą) dla danego stanu w określonej populacji (poziom B wymaga co najmniej 1 badania klasy I lub co najmniej 2 spójnych badań klasy II);

C - terapia uznana za możliwie skuteczną, nieskuteczną lub szkodliwą (lub możliwie przydatną / zapobiegającą lub nieprzydatną / niezapobiegającą) dla danego stanu w określonej populacji (poziom C wymaga co najmniej 1 badania klasy II lub co najmniej 2 spójnych badań klasy III);

U – dowody naukowe są niewystarczające lub sprzeczne, w świetle aktualnej wiedzy leczenie (test lub predykcja) jest niesprawdzone.

WFSBP 2013:

Poziom dowodu:

C – dowody naukowe pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii eksperckich

F – brak dowodów naukowych (brak właściwych badań klinicznych dowodzących skuteczności lub braku skuteczności terapii)

Siła rekomendacji:

4 – rekomendacja oparta na dowodach z poziomu C.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 9.1).

3.7.3. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

Analiza odnalezionych dokumentów wytycznych oraz badania ankietowego wykazała, że obecnie nie można wskazać terapii obiektywnie skutecznej w leczeniu TD, która mogłaby stanowić alternatywę dla TBZ.

⁶ p [REDACTED]

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych klinicznych oraz obecną praktyką kliniczną w Polsce (wyniki ankiety eksperckiej), należy przyjąć, iż wszystkie obecnie stosowane leki w Polsce, które mogłyby być potencjalnie zastąpione przez TBZ, z uwagi na ich wątpliwą skuteczność kliniczną, w analizowanym wskazaniu stanowią jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*).

Na podstawie analizy powyższych rozdziałów (3.7.1 i 3.7.2), zidentyfikowano leki, które są lub też mogłyby być potencjalnie stosowane u chorych z populacji docelowej jako BSC.

Z opcji wymienianych w wytycznych klinicznych, wzięto pod uwagę wyłącznie terapie zalecane lub określane jako możliwe do rozważenia jako terapia TD. Nie brano pod uwagę terapii o niejasnej skuteczności (zalecanych przez jedne wytyczne, a niezalecanych przez drugie). W związku z czym, uwzględniono następujące substancje: acetazolamid, amantadyna, buspiron, cholina, deanol, ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego, fizostygmina, klonazepam, lecytyna, melatonina, metyldopa, nifedypina, nimodypina, rezerpina, substancja P, tiapryd, trazodon, werapamil, witamina E.

Konfrontacja wyników badania ankietowego z wytycznymi polskimi, jak i zagranicznymi, nie pozostawia wątpliwości, iż leczenie TD jest ustalane indywidualnie, a przede wszystkim jest bardzo zróżnicowane. Przemawia za tym także fakt, że przez różne organizacje te same substancje są zalecane lub niezalecane.

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce, substancjami finansowanymi we wskazaniach, które mogą dotyczyć chorych z TD są:

- ⊕ amantadyna – choroba i zespół Parkinsona;
- ⊕ biperyden – choroba i zespół Parkinsona;
- ⊕ buspiron – choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe;
- ⊕ kwas walproinowy – choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (i padaczka);
- ⊕ trazodon – choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

Większość z pozostałych leków nie jest refundowanych w Polsce ze środków publicznych w żadnym ze wskazań, natomiast gabapentyna, klonazepam i werapamil są finansowane we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej (odpowiednio padaczka oporna na

leczenie i ból nowotworowy; padaczka oraz dławica piersiowa, tachykarde nadkomorowe, łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze samoistne).

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) oraz przedstawiono zarejestrowane wskazania zalecanych opcji terapeutycznych (wytyczne oraz badanie ankietowe – szczegółowy opis w powyższych rozdziałach 3.7.1 i 3.7.2).

Tabela 7.
Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce oraz zarejestrowane wskazania zalecanych oraz stosowanych opcji terapeutycznych zaliczanych do BSC

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Acetazolamid (Diuramid®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	Leczenie jaskry, obrzęków, padaczki oraz ostrej choroby wysokościowej.
Amantadyna (Viregyt-K®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ choroba i zespół Parkinsona. Poziom odpłatności: 30%.	Choroba Parkinsona; Zakażenia wirusem grypy typu A.
Biperyden (Akineton®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ choroba i zespół Parkinsona. Poziom odpłatności: 30%.	Leczenie sztywności mięśniowej, drżenia i spowolnienia ruchowego w przebiegu choroby Parkinsona; Leczenie zaburzeń motorycznych w zespołach pozapiramidowych: parkinsonowskich i dystonicznych, wywołanych przez neuroleptyki i podobnie działające produkty lecznicze, np. wczesnych dyskinez, akatyzji i objawów parkinsonowskich; Leczenie innych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych, w tym dystonii uogólnionej i odcinkowej, np. zespołu Meige'a, kurczu powiek lub spastycznego kręczy karku.
Buspiron (Spamilan®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: 30%.	W krótkotrwałym leczeniu zaburzeń lękowych i łagodzeniu objawów lęku z towarzyszącą depresją lub bez depresji.
Cholina (Gliatilin®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Inwolucyjne organiczne zaburzenia czynności mózgu (zaburzenia poznawcze – zaburzenia pamięci, dezorientacja, zmniejszenie motywacji, zmniejszenie koncentracji; zaburzenia afektu i zachowania – niestabilność emocjonalna, drażliwość, zanik zainteresowania otoczeniem); Pseudodepresja wieku podeszłego.
Deanol (Bimanol®)	Koniec dopuszczenia do obrotu.	Przewlekłe stany zaburzeń emocjonalnych, nerwice depresyjne, niektóre postacie schizofrenii, encefalopatia miażdżycowa, nietrzymanie stolca u dorosłych i dzieci, przewlekłe stany zmęczenia, moczenie nocne, u dzieci w leczeniu trudności w koncentracji uwagi i uczenia się.

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
<p>Ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego (Ginkofar Forte®)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.</p>	<p><u>Ekstrakt z miłorzębu dwuklapowego jest dostępny jako suplement diety</u> Zaburzenia krążenia mózgowego z następującymi objawami: utrudniona koncentracja myślowa, zaburzenia pamięci, zawroty i bóle głowy, szum w uszach. Zaburzenia krążenia obwodowego, któremu towarzyszą zaburzenia w ukrwieniu kończyn dolnych, osłabienie słuchu i wzroku. Wspomagająco w miażdżycy naczyń.</p>
<p>Fizostygmina (Physostigma venenosum®)</p>	<p>Koniec dopuszczenia do obrotu.</p>	<p>Homeopatyczny produkt leczniczy bez wskazań leczniczych.</p>
<p>Gabapentyna (Gabagamma®, Gabapentin Teva®, Neuron®, Neurontin®, Symleptic®)</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊗ padaczka oporna na leczenie; ⊗ ból inny niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory (wskazanie pozarejestacyjne). Poziom odpłatności: ryczałt.</p>	<p>Padaczka; Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego.</p>
<p>Klonazepam (Clonazepamum TZF®)</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊗ padaczka. Poziom odpłatności: ryczałt.</p>	<p>Padaczka u dorosłych i dzieci</p>
<p>Kwas walproinowy (Convulex®)</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊗ padaczka. Poziom odpłatności: ryczałt. ⊗ choroby psychiczne upośledzenia umysłowe. lub Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.</p>	<p>W leczeniu napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości. W leczeniu napadów ogniskowych: napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox'a i Gastaut'a. Choroba afektywna dwubiegunowa: profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.</p>
<p>Lecytyna (Lecytyna 300 Naturkaps®)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.</p>	<p><u>Lecytyna jest dostępna jako suplement diety</u> Pomocniczo w zaburzeniach pamięci, osłabionej zdolności koncentracji, nadpobudliwości nerwowej, stanach ogólnego wyczerpania, w okresie rekonwalescencji, zwiększonym stężeniu cholesterolu we krwi.</p>
<p>Melatonina (Tonasen®)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.</p>	<p>Wskazana jako środek pomocniczy w zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową oraz ułatwiający regulację rytmu dobowego snu i czuwania u chorych niewidomych.</p>
<p>Metyldopa (Dopegyt®)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.</p>	<p>Łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Nifedypina (Nifedipine Pharmamatch retard®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Leczenie objawowe przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem beta adrenolitycznym. Leczenie nadciśnienia tętniczego we wszystkich stopniach nasilenia.
Nimodypina (Nimotop S®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Doustna kontynuacja profilaktyki i leczenia niedokrwienych ubytków neurologicznych spowodowanych skurczem naczyń krwionośnych mózgu po krwotoku podpajęczynówkowym w następstwie pęknięcia tętniaka.
Prydynol (Pridinol Alvogen®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	Choroba Parkinsona; Leczenie wspomagające we wszystkich postaciach parkinsonizmu; Zespoły spastyczne (wzmoczone napięcie mięśniowe) pochodzenia ośrodkowego i obwodowego; Wspomagająco w leczeniu i zapobieganiu nocnym skurczom mięśni; Leczenie objawowe ślinotoku w przebiegu różnych schorzeń (m.in. w postępującym porażeniu opuszkowym).
Rezerpina (Normatens®)*	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Pierwotne nadciśnienie tętnicze i wszystkie postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego, w których monoterapia jest nieskuteczna.
Substancja P (brak**)	Niedopuszczona do obrotu	Brak zarejestrowanych wskazań.
Tiapyryd (Tiapridal®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	Pobudzenie psychomotoryczne i agresywne zachowania u chorych w podeszłym wieku z demencją.
Trazodon (Trittico CR®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: 30%.	Zaburzenia depresyjne o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem.
Werapamil (Staveran®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> ⊕ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt.	Profilaktyka i leczenie dławicy piersiowej; Tachykardie nadkomorowe; Łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze samoistne.
Witamina E (Vitaminum E Medana®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Leczenie stanów niedoboru w długotrwałym, nieprawidłowym odżywianiu oraz w zaburzeniach przemiany materii. W terapii wspomagającej chorób o etiologii związanej ze wzmocnionym wytwarzaniem wolnych rodników.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.)* [45], <http://bazyl.karnet.waw.pl> [50] oraz strony internetowej <http://indeks.mp.pl/> [52] oraz *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz *suplementów diety* [4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

*lek złożony: rezerpina 0,1 mg + klopamid 5,0 mg + dihydroergokrystyna 0,5 mg

**lek nie posiada jeszcze nazwy handlowej

4. Interwencja – tetrabenazyna

Produkt leczniczy Dystardis[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 12 grudnia 2016 roku, na okres do dnia 11 grudnia 2021 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Rejestracja leku pod nazwą handlową Tardiben[®] została przeprowadzona zgodnie z procedurą rejestracji leków generycznych w ramach procedury zdecentralizowanej nr UK/H/5877/001/DC, z Wielką Brytanią jako krajem referencyjnym (ang. *Reference Member State*). Krajami zainteresowanymi (ang. *Concerned Member States*) były: Polska, Austria, Bułgaria, Finlandia, Niemcy, Norwegia, Rumunia oraz Słowacja. W Polsce lek ten zarejestrowano pod nazwą handlową Dystardis[®] [39, 57].

Lekiem referencyjnym jest lek Xenazine[®], zarejestrowanym oryginalnie 23 października 1995 roku dla formy LifeHealth Limited. W Polsce decyzja dopuszczenia do obrotu leku Xenazine[®] została wydana 17 grudnia 2014 roku, natomiast 14 grudnia 2016 roku Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) wydał decyzję o skróceniu okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Xenazine[®], z dniem wydania decyzji [56, 58]. Obecnie w Polsce TBZ pod nazwą handlową Tetmodis[®] jest finansowana we wskazaniu: leczenie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona [45].

Lek Dystardis[®] dostępny jest w postaci tabletek w dawce 25 mg, podawanych doustnie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Dystardis®

Kod ATC⁷	N 07 XX 06, inne leki wpływające na układ nerwowy
Działanie leku	<p>Tetrabenazyna jest syntetyczną pochodną benzylocholinolizyny, która powoduje zmniejszenie stężenia dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym. Spadek stężenia dopaminy powoduje hipokinezę, prowadząc do zmniejszenia nasilenia płasawicy.</p> <p>Tetrabenazyna hamuje wychwyt zwrotny monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe wiązanie do pęcherzykowego transportera monoamin (VMAT, ang. <i>vesicular monoamine transporter</i>). VMAT2 transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych, podczas gdy VMAT1 reguluje transport w obwodowej tkance chromochłonnej. Tetrabenazyna ma większe powinowactwo do VMAT2 niż VMAT1. Wskutek tego tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe, w nieznacznym stopniu wpływające na obwodowy układ nerwowy.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Dystardis® jest zarejestrowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrzepowanie w towarzystwie, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych, ⊗ przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą, ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne. <p>Ponadto, produkt leczniczy Dystardis® jest wskazany do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w płasawicy Huntingtona.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dyskineza późna:</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. W razie braku ewidentnych korzyści dla chorego lub nietolerowania działań niepożądanych lek należy odstawić.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Dotychczas nie przeprowadzono konkretnych badań w grupie osób w podeszłym wieku, ale tetrabenazynę podawano chorym w podeszłym wieku w dawce standardowej bez widocznych działań niepożądanych. Działania niepożądane podobne do objawów choroby Parkinsona występują u tych chorych dość często i mogą ograniczać wielkość dawki.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek</i></p> <p>U chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest połowa dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki. Nie przeprowadzono badań w grupie chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek, dlatego w tej grupie należy zachować szczególną ostrożność.</p>

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek wydawany z przepisu lekarza na receptę (Rp).</p> <p>Lek Dystardis® ma być dostępny w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.1) nie ograniczają czasu stosowania tetrabenazyny. Nie odnoszą się również czy TBZ powinno stosować się w monoterapii czy w skojarzeniu.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hiperkinetycznych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy poinformować chorych oraz ich opiekunów o istniejącym ryzyku skłonności samobójczych i pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niepokojących objawów lekarzowi prowadzącemu.</p> <p>Należy poinformować chorych, że tetrabenazyna może powodować senność i w ten sposób wpływać na ich zdolność wykonywania czynności złożonych (prowadzenie pojazdów, obsługiwane maszyn itd.), w różnym stopniu w zależności od dawki i indywidualnej podatności.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Po określeniu stabilnej dawki sposób leczenia należy okresowo weryfikować w kontekście choroby podstawowej oraz leków przyjmowanych jednocześnie przez pacjenta.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu chorych z depresją bądź próbą samobójczą w wywiadzie, a także chorych z myślami samobójczymi. Chorych należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Chorych przyjmujących tetrabenazynę należy monitorować pod kątem obecności objawów pozapiramidowych i akatyzji, a także przedmiotowych i podmiotowych objawów niepokoję i pobudzenia, które mogą być wskaźnikami rozwoju akatyzji.</p> <p>U chorych podatnych na hipotensję należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych przy przyjmowaniu pozycji stojącej.</p> <p>W przypadku klinicznego podejrzenia hiperprolaktynemii objawowej należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne i rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.</p> <p>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.</p> <p>Spośród najczęściej raportowanych działań niepożądanych jako występujące <u>bardzo często</u> ($\geq 1/10$ przypadków) wymienia się: depresję (ICD-10: F32), senność – przy większych dawkach (ICD-10: R40.0), objawy podobne do objawów Parkinsona – przy większych dawkach (ICD-10: G21). Jako występujące <u>często</u> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków) wymienia się: lęk (ICD-10: F41), bezsenność (ICD-10: G47.0), splątanie (ICD-10: R41.0), hipotensję (ICD-10: I95), utrudnione przełykanie (ICD-10: R13), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), biegunkę (ICD-10: K52.9) oraz zaparcia (ICD-10: K59.0).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Tetrabenazyna nie była dotychczas finansowana ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej.</p> <p>Tetrabenazyna jest obecnie finansowana we wskazaniu: Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona (produkt leczniczy Tetmodis®).</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Dystardis® [10] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.) [45]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tetrabenazyny

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnego dokumentu odnoszącego się do finansowania opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu.

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁹ wydanych przez zagraniczne organizacje. Nie odnaleziono żadnych zagranicznych rekomendacji finansowych dla tetrabenazyny we wnioskowanym wskazaniu.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [58] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Jako technologia opcjonalna rozumiana jest

⁸ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

⁹ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

procedura medyczna (w rozumieniu art. 5 pkt 42 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych*), możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

Opis aktualnej praktyki klinicznej pozwala na wnioskowanie, iż jako potencjalny komparator przyjąć należy brak aktywnego, skutecznego leczenia przy opcjonalnym zastosowaniu BSC. W ramach BSC natomiast należałoby rozważyć wszystkie leki, które są lub też mogłyby być potencjalnie stosowane u chorych z populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowa analiza sytuacji refundacyjnej w Polsce (rozdział 3.7.3) wskazuje na **brak technologii finansowanej obecnie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu** (leczenie chorych z dyskinezą późną). [REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, terapie wymieniane w wytycznych klinicznych i jednocześnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach, które mogą dotyczyć TD oraz wszystkie wskazywane w badaniu ankietowym to: **amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol oraz trazodon.**

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla leku Dystardis® w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest:

- ⊕ **brak aktywnego leczenia z opcjonalnym zastosowaniem BSC**, tj. amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol, trazodon (w badaniach eksperymentalnych brak aktywnego leczenia określane jako placebo (PLC)).

Co więcej, powyższy wybór komparatora dla tetrabenazyny jest zgodny z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku. Wytyczne te wskazują, iż w przypadku gdy oceniana technologia stanowi pierwszą technologię medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji docelowej, komparatorem jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) lub technologicie o skuteczności PLC.

5.1. Brak aktywnego leczenia (z opcjonalnym zastosowaniem BSC)

Kompatatorem dla tetrabenazyny w ramach niniejszej analizy jest brak aktywnego leczenia z opcjonalnym zastosowaniem BSC. Spośród uwzględnianych technologii medycznych, do BSC zaliczono leki tj. amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol, trazodon.

Powyższe leki zostały uwzględnione jako BSC po przeprowadzeniu szczegółowej analizy wytycznych klinicznych, ankiety eksperckiej oraz aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. Niemniej jednak warto pamiętać, iż obecna praktyka jest zróżnicowana, a leczenie ustalone indywidualnie. W związku z czym możliwe jest, iż u chorych stosuje się również inne leki w ramach BSC, a amantadynę, biperyden, buspiron, gabapentynę, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol i trazodon należy uznać za leki najprawdopodobniej stosowane.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę leków stosowanych w ramach BSC, uwzględnionego w ramach komparatora dla TBZ we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 9

Charakterystyka komparatora – leki stosowane w ramach BSC: amantadyna, biperyden, buspiron

Komparator	Amantadyna	Biperyden	Buspiron
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne adamantanu – amantadyna Kod ATC: N 04 BB 01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona Kod ATC: N 04 AA 02	Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne azaspireodekandionu Kod ATC: N 05 BE 01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 12.02.1979 r. Podmiot odpowiedzialny: EGIS Pharmaceuticals PLC.	Data rejestracji: 31.12.1977 r. Podmiot odpowiedzialny: Desma GmbH	Data rejestracji: 02.10.2007 r. Podmiot odpowiedzialny: EGIS Polska Sp. z o.o.
Działanie leku	Amantadyna jest lekiem przeciwwirusowym. Mechanizm działania w leczeniu choroby Parkinsona i zespołów parkinsonowskich nie został w pełni poznany. Amantadyna w badaniach na zwierzętach zwiększa uwalnianie dopaminy, hamowała również wychwyt zwrotny dopaminy. Nie wykazywała właściwości antycholinergicznyc.	Biperyden jest lekiem przeciwcholinergicznym o silnym działaniu na OUN. Wykazuje słabe działanie na obwodowy układ nerwowy. Biperyden wiąże się kompetytywnie z obwodowymi i ośrodkowymi receptorami muskarynowymi. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na objawy parkinsonizmu wywołane przez ośrodkowo działające leki cholinergiczne (drżenie, sztywność mięśniową).	Dokładny mechanizm przeciwlękowy działania buspironu nie jest całkiem znany. Lek nie działa na receptory benzodiazepinowe i nie ma działania uspokajającego, przeciwdrgawkowego i zwiotczającego mięśnie. Z badań na zwierzętach wynika, że wpływa na receptory serotoninericzne, cholinergiczne (hamowanie) oraz receptory noradrenergiczne i dopaminergiczne w mózgu (pobudzanie).

Komparator	Amantadyna	Biperyden	Buspiron
Zarejestrowane wskazanie	Wskazany jest do stosowania w chorobie Parkinsona oraz w zakażeniach wirusem grypy typu A.	<p>Leczenie sztywności mięśniowej, drżenia i spowolnienia ruchowego w przebiegu choroby Parkinsona.</p> <p>Leczenie zaburzeń motorycznych w zespołach pozapiramidowych: parkinsonowskich i dystonicznych, wywołanych przez neuroleptyki i podobnie działające produkty lecznicze, np. wczesnych dyskinez, akatyzji i objawów parkinsonowskich.</p> <p>Leczenie innych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych, w tym dystonii uogólnionej i odcinkowej, np. zespołu Meige'a, kurczu powiek lub spastycznego kręczu karku.</p>	Wskazany jest do krótkotrwałego leczenia zaburzeń lękowych i łagodzenia objawów lęku z towarzyszącą depresją lub bez depresji.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	<p>Amantadynę należy przyjmować doustnie.</p> <p>Choroba Parkinsona – początkowa dawka dobową: 100 mg, przez 4-7 dni. Następnie dawka podtrzymująca 200 mg/dobę (maksymalna dawka: 300 mg/dobę).</p> <p>Zakażenia wirusem grypy typu A – 100-200 mg/dobę lub 100 mg co 12 godzin.</p>	<p>Dawkowanie ustalane jest indywidualnie. Czas stosowania zależy od rodzaju i przebiegu choroby.</p> <p>Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo do uzyskania dawki najkorzystniejszej dla chorego, w zależności od efektu terapeutycznego i działań niepożądanych.</p> <p>Objawy pozapiramidowe spowodowane przez inne leki – w terapii skojarzonej z neuroleptykami, stosuje się 0,5-2 tabletek, 1-4 razy/dobę. Lek należy przyjmować w trakcie lub po posiłku.</p>	<p>Pokarm zwiększa biodostępność buspironu. Lek należy przyjmować codziennie o tej samej porze, zawsze z posiłkiem lub zawsze bez posiłku.</p> <p>Dawkowanie należy dostosować w zależności od stanu chorego. Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg 2-3 razy/dobę i można ją zwiększać co 2-3 dni. Zalecana dawka lecznicza wynosi 15-30 mg/dobę w dawkach podzielonych, natomiast maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg/dobę w dawkach podzielonych.</p>

Komparator	Amantadyna	Biperyden	Buspiron
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane na ogół są łagodne i przemijające. Pojawiają się w pierwszych 2-4 dniach i szybko ustępują.</p> <p>Spośród działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Lęk (ICD-10 F41.1), nadmierną poprawę nastroju (ICD-10 F07.0), uczucie pustki w głowie (ICD-10 R42), letarg (ICD-10 R53), halucynacje (ICD-10 R44.3), koszmary nocne (ICD-10 F51.1), zmniejszenie koncentracji (ICD-10 F62.0), nerwowość (ICD-10 R45.0), depresje (ICD-10 F32), bezsenność (ICD-10 G47.0), jadłowstręt (ICD-10 R63.0), bóle głowy (ICD-10 R51), ataksje (ICD-10 A52.1), zaburzenia mowy (ICD-10 R47), zaburzenia widzenia (ICD-10 H53), obrzęk kostek (ICD-10 M25.4), sinicę marmurkową (ICD-10 R23.8), palpacje (ICD-10 R00.2), niedociśnienie ortostatyczne (ICD-10 I95.1), suchość błony śluzowej jamy ustnej (ICD-10 R68.2), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), zaparcia (ICD-10 K59.0), bóle mięśniowe (ICD-10 M79.1), osłabienie (ICD-10 R53), obfite pocenie się (ICD-10 R61.9).</p>	<p>Działania niepożądane mogą wystąpić przede wszystkim na początku leczenia i w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawek.</p> <p>Jedynie często raportowano pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (ICD-10 Y50) u chorych z zaburzeniami czynności mózgu, co może wymagać zmniejszenia dawki.</p> <p>Obserwowano działania niepożądane występujące w następujących kategoriach: zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia nerek i dróg moczowych, oka, serca, żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.</p>	<p>Działania niepożądane mogą wystąpić na początku leczenia i zwykle ustępują w czasie dalszego stosowania leku i/lub po zmniejszeniu dawki.</p> <p>Spośród działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Nerwowość (ICD-10 R45.0), bezsenność (ICD-10 G47.0), zaburzenia koncentracji (ICD-10 F62.0), depresje (ICD-10 F32), splątanie (ICD-10 R41.0), zaburzenia snu (ICD-10 G47.0), złość (ICD-10 R45.4), zawroty głowy (ICD-10 R42), bóle głowy (ICD-10 R51), senność (ICD-10 R40.0), parestezje (ICD-10 20.2), nieostre widzenie (ICD-10 H53), zaburzenia koordynacji (ICD-10 R27.8), drżenie (ICD-10 R25.1), szum w uszach (ICD-10 H93.1), tachykardia (ICD-10 R00.0), ból w klatce piersiowej (ICD-10 R07.4), przekrwienie błony śluzowej nosa (ICD-10 R09.81), ból gardła i krtani (ICD-10 J02.9), nudności (ICD-10 R11), ból brzucha (ICD-10 R10.4), suchość w ustach (ICD-10 R68.2), biegunkę (ICD-10 K52.9), zaparcia (ICD-10 K59.0), wymioty (ICD-10 R11), zimne poty (ICD-10 L74.8), wysypkę (ICD-10 L27.0), bóle kostno-mięśniowe (ICD-10 M79.1), zmęczenie (ICD-10 R53).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Viregyt-K®, ChPL Akineton®, ChPL Spamilan® [4, 19, 24]

*jeżeli było to możliwe, opisano dawkowanie wyłącznie dla analizowanego wskazania

Tabela 10
Charakterystyka komparatora – leki stosowane w ramach BSC: gabentyna, klonazepam, kwas walproinowy

Komparator	Gabapentyna	Klonazepam	Kwas walproinowy
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwpadaczkowe Kod ATC: N 03 AX	Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwdrgawkowy, pochodna benzodiazepiny Kod ATC: N 03 AE 01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych Kod ATC: N 03 AG 01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 17.06.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Wörwag Pharma GmbH & Co. KG	Data rejestracji: 01.03.1986 r. (0,5 mg) i 28.08.1990 r. (2 mg) Podmiot odpowiedzialny: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna	Data rejestracji: 14.06.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: G.L.Pharma GmbH
Działanie leku	Dokładny mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Pod względem budowy chemicznej gabapentyna jest podobna do neurotransmitera GABA, lecz jej mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych wchodzących w interakcję z synapsami GABA-energiicznymi. Możliwe, że działa przeciwdrgawkowo i przeciwbólowo.	Klonazepam działa na wiele struktur OUN – przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze, czyli struktury związane z regulacją czynności emocjonalnych. Nasila hamujące działanie neuronów GABA-ergicznych w obrębie kory mózgowej, hipokampa, mózdzku, rdzenia i innych struktur OUN. Działanie klonazepamu polega na zmianie „czułości” receptora GABA-ergicznego, co powoduje zwiększenie powinowactwa tego receptora do GABA, który jest endogennym przekaźnikiem hamującym. Klinicznie klonazepam wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, uspokajające, działa również umiarkowanie nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych. Podnosi próg drgawkowy i zapobiega występowaniu uogólnionych napadów drgawkowych. Łagodzi przebieg zarówno napadów padaczkowych uogólnionych jak i ogniskowych.	Kwas walproinowy jest substancją przeciwdrgawkową. Prawdopodobnie wykazuje działanie hamujące kwasu GABA, poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelnie międzysynaptycznej. Jako neuroprzekaźnik hamujący, GABA hamuje wyładowania pre- i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji.

Komparator	Gabapentyna	Klonazepam	Kwas walproinowy
Zarejestrowane wskazanie	<p><u>Padaczka</u></p> <p>Wskazanie obejmuje leczenie wspomagające napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.</p> <p>W monoterapii leczenie napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.</p> <p><u>Obwodowy ból neuropatyczny</u></p> <p>jak np. bolesna neuropatia cukrzycowa czy nerwoból po przebytych półpaścu u dorosłych.</p>	<p>Padaczka u dorosłych i dzieci – napady uogólnione: akinetyczne, miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości oraz napady częściowe (ogniskowe).</p>	<p>Wskazany w leczeniu napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, atonicznych, nieświadomości.</p> <p>W leczeniu napadów ogniskowych: napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox'a i Gastaut'a.</p> <p>W profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Gabapentynę podaje się doustnie, może być przyjmowana podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Kapsułka powinna być połknięta w całości z wystarczającą ilością płynu, np. szklanką wody.</p> <p>W pierwszym dniu zaleca się przyjęcie leku w dawce 300 mg/raz na dobę, w drugim dniu 300 mg/2 razy na dobę, w trzecim dniu 300 mg/3 razy na dobę.</p>	<p>Dawkowanie i czas leczenia należy określić indywidualnie dla każdego chorego.</p> <p>Dawka początkowa nie powinna przekraczać 1,5 mg/dobę. Lek należy podawać w 3 dawkach w równych odstępach czasu. Zwiększanie dawki należy realizować stopniowo o 0,5-1 mg co 3 dni.</p> <p>Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 20 mg i powinna być osiągnięta w ciągu 2-4 tygodni.</p> <p>Lek przyjmuje się doustnie popijając niewielką ilością wody.</p>	<p>Kapsułki należy połykać w całości z odpowiednią ilością płynu w czasie posiłku lub po posiłku. W zależności od potrzeb, dostępne są różne dawki oraz zalecane jest indywidualne dawkowanie.</p>

Komparator	Gabapentyna	Klonazepam	Kwas walproinowy
Działania niepożądane	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Zakażenia wirusowe (ICD-10: B34), zapalenie płuc (ICD-10: J12), zakażenie układu oddechowego (ICD-10: J06.9), zakażenia dróg moczowych (ICD-10: N39.0), zakażenie (ICD-10: A49.1), zapalenie ucha środkowego (ICD-10: H65), leukopenię (ICD-10: R65.1), jadłowstręt (ICD-10: R63.0), wzmożone łaknienie (ICD-10: F50), wrogość (ICD-10: R45.5), stan splątania (ICD-10: R41.0), labilność emocjonalna (ICD-10: R45), depresja (ICD-10: F32), lęk (ICD-10: F41), nerwowość (ICD-10: R45.0), zaburzenia myślenia (ICD-10: F42), senność (ICD-10: R40.0), zawroty głowy (układ nerwowy) (ICD-10: H81.4), ataksja (ICD-10: A52.1), drgawki (ICD-10: R56), hiperkinezy (ICD-10: F90), upośledzenie wymowy (ICD-10: R47), amnezja (ICD-10: F44), drżenie (ICD-10: R25.1), bezsenność (ICD-10: G47.0), ból głowy (ICD-10: R51), zaburzenia czucia jak parestezja (ICD-10: R20.2) czy niedoczulica (ICD-10: H83.2), zaburzenia koordynacji (ICD-10: R27.8), oczopląs (ICD-10: H55), wzmożone osłabione lub zniesione odruchy (ICD-10: R29.2), niedowidzenie (ICD-10: H53.0), podwójne widzenie (ICD-10: H53.2), zawroty głowy (z ucha i błędnika) (ICD-10: R42), nadciśnienie tętnicze (ICD-10: I10-I15), rozszerzenie naczyń (ICD-10: T46), duszność (ICD-10: R06.0), zapalenie oskrzeli (ICD-10: J20), zapalenie gardła (ICD-10: J02), kaszel (ICD-10: R05), nieżyt nosa (ICD-10: J30), wymioty (ICD-10: R11), nudności (ICD-10: R11), zaburzenia dotyczące zębów (ICD-10: K00-K14), zapalenia dziąseł (ICD-10: K05), biegunka (ICD-10: K52.9), ból brzucha (ICD-10: R10.4), niestrawność (ICD-10: K30), zaparcia (ICD-10: K59.0), suchość błony śluzowej jamy ustnej i gardła (ICD-10: R68.2), wzdęcia (ICD-10: F45.3), obrzęk twarzy (ICD-10: R22.9), plamica opisywana zazwyczaj jako występowanie zasinień wskutek urazów fizycznych (ICD-10: D69), wysypka (ICD-10: L27.0), świąd (ICD-10: L29), trądzik (ICD-10:</p>	<p>Nie wskazano działań niepożądanych raportowanych często lub bardzo często.</p> <p>Obserwowano działania niepożądane występujące w następujących kategoriach: zaburzenia serca, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, oka, zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia układu rozrodczego i piersi oraz zaburzenia psychiczne.</p>	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się:</p> <p>Trombocytopenię (ICD-10 D69.6), łagodne, odwracalne zahamowanie czynności szpiku (ICD-10 D61.9), łagodną hiperamonię (ICD-10 E72.2), drżenie (ICD-10 R25.1), parestezje (ICD-10 R20.2), podrażnienia układu pokarmowego (ICD-10 K92), przemijająca utrata włosów (ICD-10 L65.9).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Gabagamma®*, *ChPL Clonazepamum TZF®*, *ChPL Convulex®* [6, 7, 11]

Tabela 11
Charakterystyka komparatora – leki stosowane w ramach BSC: prydynol, trazodon

Komparator	Prydynol	Trazodon
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo, inne Kod ATC: M 03 BX 03	Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, przeciwdepresyjne Kod ATC: N 06 AX 05
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 07.06.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: Alvogen IPCo S.à.r.l.	Data rejestracji: 21.01.2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Działanie leku	Prydynol jest silnie działającym lekiem cholinolitycznym o działaniu obwodowym i ośrodkowym. Usuwa nadmierne napięcie i drżenie mięśni szkieletowych, hamuje występowanie ruchów mimowolnych, wykazuje również działanie zwiotczające mięśnie. Lek wpływa depresyjnie na układ pozapiramidowy, hamuje ruchy mimowolne. Wpływa także na mięśniówkę gładką.	Trazodon jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonistą receptorów 5-HT ₂ , których aktywacja prowadzi zazwyczaj do bezsenności, lęku, pobudzenia psychoruchowego i zaburzeń sfery seksualnej. Trazodon nie wywiera działania pozapiramidowego, nie nasila przekąźnictwa adrenergicznego, a także jest pozbawiony działania cholinolitycznego.
Zarejestrowane wskazanie	Choroba Parkinsona. Jako leczenie wspomagające we wszystkich postaciach parkinsonizmu. Zespoły spastyczne (wzmoczone napięcie mięśniowe) pochodzenia ośrodkowego i obwodowego. Wspomagająco w leczeniu i zapobieganiu nocnym skurczom mięśni. Leczenie objawowe ślinotoku w przebiegu różnych schorzeń (m.in. postępujące porażenie opuszkowe).	Wskazany do stosowania w zaburzeniach depresyjnych o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Lek w postaci tabletek, podawany doustnie. U dorosłych dawka początkowa to 1 tabletkę 3 razy na dobę w trakcie posiłków. W uzasadnionych przypadkach dawka może być zwiększona do 2 tabletek 3 razy na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi 1-2 tabletki na dobę.	Dawkowanie u dorosłych: 75-150 mg/dobę w dawce pojedynczej wieczorem przed snem. Dawkę można zwiększyć do 300 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych. U chorych hospitalizowanych dawkę można zwiększyć do 600 mg/dobę w dawkach podzielonych. Lek może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. Leczenie powinno trwać co najmniej miesiąc.

Komparator	Prydynol	Trazodon
Działania niepożądane	<p>Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się: suchość błony śluzowej jamy ustnej (ICD-10 R68.2) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ICD-10: K31).</p>	<p>Częstość działań niepożądanych nie została przedstawiona w dokumencie ChPL dla leku. Podano jedynie, iż niektóre z działań u chorych z nieleczoną depresją określano jako częste.</p> <p>Informowano o przypadkach występowania myśli i działań samobójczych podczas leczenia trazodonem lub w krótkim czasie po jego odstawieniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Pridinol Alvogen*®, *ChPL Trittico CR*® [18, 22]

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Z uwagi na fakt, iż u znaczącej części chorych niemożliwe jest całkowite odstawienie stosowania LPP, a tym samym wykluczenie głównego czynnika prowadzącego do występowania objawów dyskinezy późnej oraz z uwagi na fakt, iż objawy TD mogą utrzymywać się przez długi czas, nawet pomimo odstawienia tych leków, choroba ma charakter przewlekły. Zatem głównym celem leczenia chorych z dyskinezą późną jest zmniejszenie nasilenia objawów choroby oraz poprawa jakości życia. Warto zwrócić uwagę, na fakt iż TD nie jest uznana za stan chorobowy wpływający na oczekiwaną długość życia, w związku z tym w badaniach klinicznych prawdopodobnie nie będą oceniane punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności chorych.

W ramach analizy klinicznej dla tetrabenazyny w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik uniwersalnego, zwalidowanego kwestionariusza do oceny jakości życia EQ-5D lub SF-36);
- ⊗ odpowiedź na leczenie (ocena nasilenia objawów dyskinezy późnej, np. wynik w skali AIMS);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na zaawansowanie objawów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, chyba że uzasadnione będzie pokazanie wyników także w krótszych punktach czasowych (np. w celu zobrazowania zmian zachodzących w czasie leczenia). Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej

wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [48] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [33].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<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"> ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia <u>LPP</u>; ⊗ przerwanie stosowania <u>LPP</u> nie jest opcją realnie możliwą; ⊗ choroba utrzymuje się pomimo <u>zmniejszenia dawki LPP</u>, bądź ⊗ choroba utrzymuje się pomimo <u>zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP</u>. 	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w płasawicy Huntingtona.</p>
Interwencja	<p>Tetrabenazyna w postaci tabletek podawanych doustnie.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego 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>	<p>Inna niż wymieniona.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	Brak aktywnego leczenia z opcjonalnym stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), m.in.: amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol, trazodon. Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków.	Niezgodny z założonym
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁰).	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, w językach innych niż polski lub angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza *Centre for Reviews and Dissemination* (Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrach badań klinicznych.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

¹⁰ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

W uzasadnionych przypadkach do analizy włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo tetrabenazyny z brakiem aktywnego leczenia z opcjonalnym stosowaniem BSC w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla tetrabenazyny istnieją badania kliniczne umożliwiające porównanie względem braku aktywnego leczenia (w badaniach zaślepionych określanego również jako placebo) – odnaleziono badania *Ondo 1999* [45], *Jankovic 1982* [34], *Asher 1981* [2] i *Kazamatsuri 1973* [36].

Odnaleziono również badania eksperymentalne jednoramienne oraz badania obserwacyjne, na podstawie których możliwa będzie pełna ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa TBZ w długoterminowej – kilkuletniej obserwacji chorych (m.in. badanie *Watson 1988* [60], *Miguel 2017* [40] i *Kenney 2007* [37]).

Dodatkowo, stwierdzono, iż w wielu odnalezionych badaniach chorym podawano lek *Xenazine*®, tj. produkt oryginalny tetrabenazyny (sponsorem badań była firma Hoffmann-La Roche). Dlatego też dodatkowo podjęto decyzję, iż konieczne jest uwzględnienie w analizie danych pozwalających na stwierdzenie biorównoważności produktu *Xenazine*® (lek oryginalny) z generycznym produktem leczniczym zarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu (*Dystardis*®). W ramach tej oceny uwzględnione zostaną kluczowe punkty końcowe do uznania biorównoważności leków względem siebie, tj. pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do nieskończoności (AUC_{∞} , ang. *area under the curve, from time 0 to infinity*), pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, w czasie od 0 do ostatniego stężenia mierzalnego (AUC_t , ang. *area*

under the curve, from time 0 to last observed concentration at time) oraz maksymalne stężenie leku we krwi (C_{\max} , ang. *peak concentration*) [29].

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹¹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB.

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Dystardis® (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Dystardis® względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [58] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [48].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

¹¹ 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

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach liczby lat życia skorygowanych jego jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life year*), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dystardis® (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. Liczebność populacji docelowej zostanie szczegółowo oszacowana na podstawie danych otrzymanych od eksperta klinicznego oraz dostępnych danych literaturowych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Dystardis® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

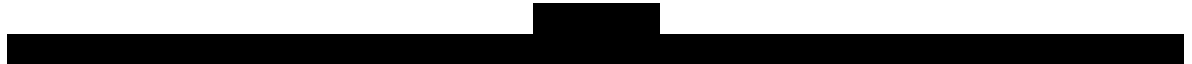
Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tetrabenazyny w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. W

























[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]¹².

[Redacted text]

[Large redacted text block]

¹² N [Redacted text]

[Redacted]

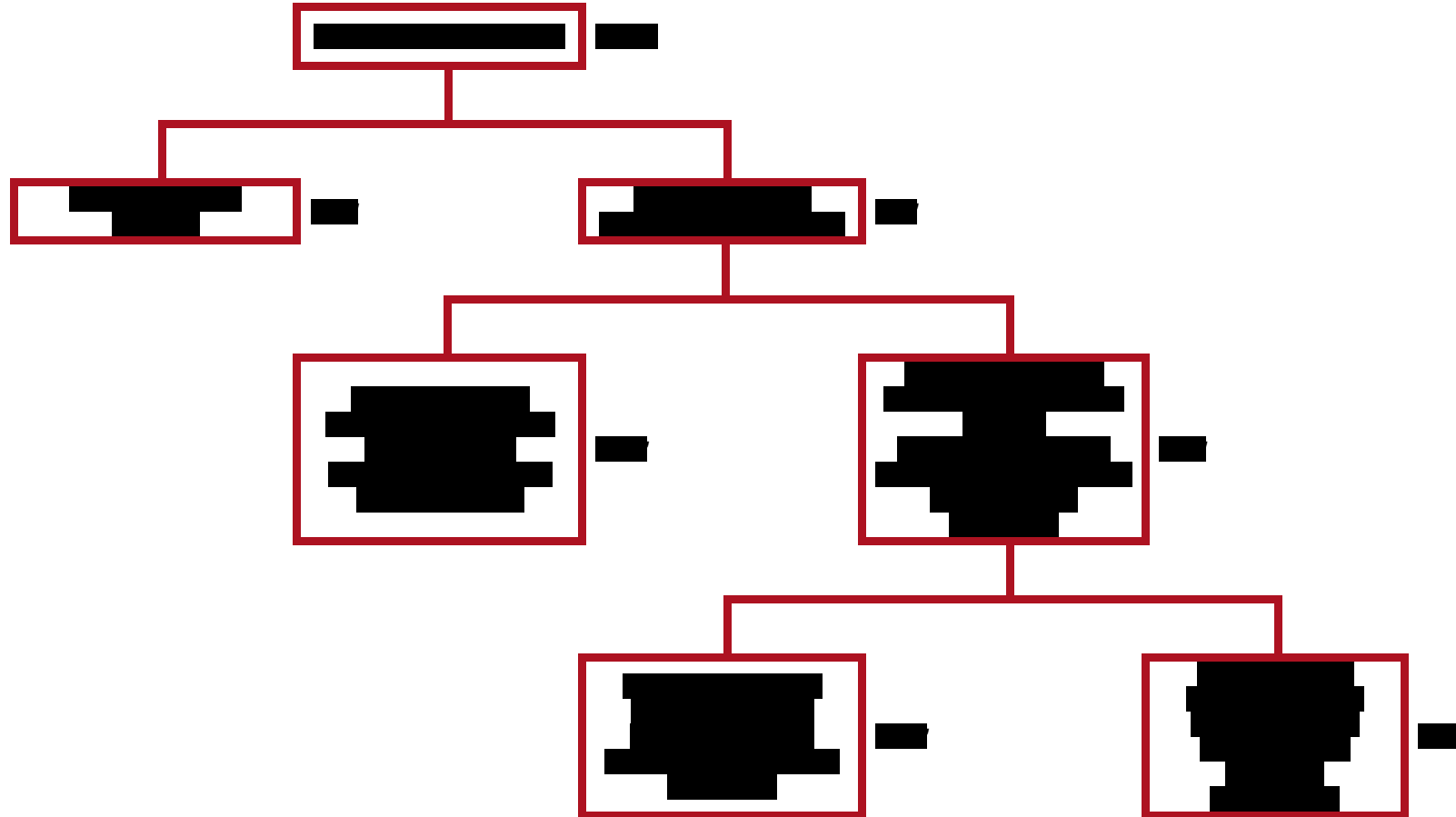
1. [Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text]

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 13.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania TD w obrębie poszczególnych części ciała wg klasyfikacji DSM IV (objawy mogą występować jednocześnie w kilku obszarach).....	16
Tabela 2. Porównanie ryzyka wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych dla LPP I generacji (typowych) względem LPP II generacji (atypowych)	19
Tabela 3. Kryteria diagnostyczne TD według DSM IV*	20
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne TD wg Schooler i Kane (1982 r.)	21
Tabela 5. Diagnostyka różnicowa (TD vs parkinsonizm polekowy)	23
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia późnej dyskinezy.....	35
Tabela 7. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce oraz zarejestrowane wskazania zalecanych oraz stosowanych opcji terapeutycznych zaliczanych do BSC	45
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Dystardis®	49
Tabela 9 Charakterystyka komparatora – leki stosowane w ramach BSC: amantadyna, biperyden, buspiron	54
Tabela 10 Charakterystyka komparatora – leki stosowane w ramach BSC: gabentyna, klonazepam, kwas walproinowy	57
Tabela 11 Charakterystyka komparatora – leki stosowane w ramach BSC: prydynol, trazodon.....	60
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	64
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ	77

11. Spis rysunków

Rysunek 1 Uproszczony algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania TD u chorych (na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych)	34
Rysunek 2 Schemat postępowania terapeutycznego w dyskinezie późnej	72

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Asher S., Aminoff M., *Tetrabenazine and movement disorders*, *Neurology* 1981, 31: 1051-1054
3. Casey D.E., *The differential diagnosis of tardive dyskinesia*, *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1981; 291: 71-87
4. *Charakterystyka produktu leczniczego Akineton[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Akineton_tabl_2mg.pdf (data dostępu: 16.06.2017 r.)
5. *Charakterystyka produktu leczniczego Bimanol[®]*; <https://www.doz.pl/leki/p4374-Bimanol> (data dostępu 16.06.2017 r.)
6. *Charakterystyka produktu leczniczego Clonazepamum TZF[®]*; http://www.polfatarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2013/05/Clonazepamum_TZF_tabl.05mg_2-mg.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)
7. *Charakterystyka produktu leczniczego Convulex[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Convulex_150_300_500.pdf (data dostępu: 16.06.2017 r.)
8. *Charakterystyka produktu leczniczego Diuramid[®]*; <http://www.leki-informacje.pl/content/diuramid> (data dostępu 16.06.2017 r.)
9. *Charakterystyka produktu leczniczego Dopegyt[®]*; http://chpl.com.pl/data_files/Dopegyt.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)
10. *Charakterystyka produktu leczniczego Dystardis[®]*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33402> (data dostępu: 16.06.2017 r.)
11. *Charakterystyka produktu leczniczego Gabagamma[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Gabagamma300_kapstward_300mg.pdf (data dostępu 23.06.2017 r.)
12. *Charakterystyka produktu leczniczego Gliatilin[®]*; http://chpl.com.pl/data_files/2013-10-08_gliatilin_1000_spc.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)
13. *Charakterystyka produktu leczniczego Neurontin[®]*, http://leki.urpl.gov.pl/files/Naeurontin_kapstward_trzydawki.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)

-
14. *Charakterystyka produktu leczniczego Nifedipine Pharmamatch retard[®]*;
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Nifedipine_Pharmamatch_29/WC500010049.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)
 15. *Charakterystyka produktu leczniczego Nimotop S[®]*; http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-12_NimotopS_tab_ChPL_clean.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)
 16. *Charakterystyka produktu leczniczego Normatens[®]*;
<https://www.gdziepolek.pl/produkty/54502/normatens-drazetki/charakterystyka-produktu>
 (data dostępu 16.06.2017 r.)
 17. *Charakterystyka produktu leczniczego Physostigma venenosum[®]*;
https://www.doz.pl/apteka/p57726-Boiron_Physostigma_venenosum_30_CH_granulki_4_g_ (data dostępu 16.06.2017 r.)
 18. *Charakterystyka produktu leczniczego Pridinol Alvogen[®]*;
<https://www.gdziepolek.pl/produkty/63980/pridinol-alvogen-tabletki/charakterystyka-produktu> (data dostępu 16.06.2017 r.)
 19. *Charakterystyka produktu leczniczego Spamilan[®]*;
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Spamilan_tab.pdf (data dostępu: 16.06.2017 r.)
 20. *Charakterystyka produktu leczniczego Tonasen[®]*; <http://www.polfatarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2013/09/3.Tonasen-ChPL.pdf> (data dostępu 16.06.2017 r.)
 21. *Charakterystyka produktu leczniczego Tiapridal[®]*; http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/TIAPRIDAL_-_charakterystyka_produkty.pdf
 (data dostępu 16.06.2017 r.)
 22. *Charakterystyka produktu leczniczego Trittico CR[®]*;
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Trittico_CR_tab_o_przed_uwaln_75_150.pdf (data dostępu: 16.06.2017 r.)
 23. *Charakterystyka produktu leczniczego Staveran[®]*;
http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Staveran_120.pdf (data dostępu 16.06.2017 r.)
 24. *Charakterystyka produktu leczniczego Viregyt-K[®]*;
http://leki.urpl.gov.pl/files/Viregyt_K_kaps_100mg.pdf (data dostępu: 16.06.2017 r.)
 25. *Charakterystyka produktu leczniczego Vitaminum E Medana[®]*;
<https://imeds.pl/vitaminum-e-medana/g/6aa7:53ef/info/charakterystyka> (data dostępu 16.06.2017 r.)
 26. *Charakterystyka suplementu diety Ginkofar Forte[®]*; https://www.doz.pl/leki/p2958-Ginkofar_Forte (data dostępu 16.06.2017 r.)
 27. *Charakterystyka suplementu diety Lecytyna 300 Naturkaps[®]*;
http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=3308_ (data dostępu 16.06.2017 r.)
-

-
28. Chojdak-Łukasiewicz J., Zagrajek M., *Hemibalizm i ruchy płasawicze po przebytych udarze krwotocznym mózgu u chorej z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2*, Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (2): 109-112
 29. 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 (data dostępu: 10.06.2017 r.)
 30. Fernandez H., Stewart A., Hauser R., i in., *Randomized Controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia, the ARM-TD study*, Neurology. 2017, 88 (21): 2003-2010
 31. Gardos G., *Tardive dyskinesia: How to prevent and treat a lingering nemesis*, Current Psychiatry vol. 2 , no . 10/ october 2003
 32. Guy W., *Abnormal involuntary movement scale, w: US Department of Health, Education and Welfare: Assessment Manual for Psychopharmacology*, Washington, DC 1976, 534-537
 33. 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 (data dostępu: 14.06.2017 r.)
 34. Jankovic J., *Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders with Tetrabenazine: A Double-blind Crossover study*, Ann Neurol 1982, 11: 41-47
 35. Kałużyńska O., Rabe-Jabłońska K., *Metody badania spontanicznych i spowodowanych lekami przeciwpsychotycznymi zaburzeń ruchowych w schizofrenii*, PSYCHIATR. PSYCHOL. KLIN. 2013, 13 (3), p. 184-190
 36. Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., *Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine*, Am J Psychiatry 1973, 4: 479-483
 37. 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
 38. Louza M., Bassit D., *Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine 5 years' followup*, J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 180–182
 39. 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: 13.06.2017 r.)
-

-
40. 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
 41. Mosiołek A., *Objawy pozapiramidowe w psychiatrii – diagnostyka i leczenie*, Psychiatri 2014; 11, 3: 160-165
 42. Neppe V.M., *Tardive Dyskinesia Revisited: A Clinical Priority Perspective-Diagnosis and Assessment (Part A)*, Journal of Psychology and Clinical Psychiatry, Volume 6 Issue 2 - 2016
 43. Niedźwiedzka I., Tyczyński K., *Późne dyskinezy występowanie, diagnostyka i metody leczenia*, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2001, 1, 92-112
 44. Niedźwiedzka I., Tyczyński K., *Późne dyskinezy*, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 99, 3, 26-58
 45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r.
 46. 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
 47. Rabe-Jabłońska J., *Polekowe objawy pozapiramidowe*, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2001, 1: 57-71
 48. 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
 49. Sapa J., *Wybrane choroby i zaburzenia polekowe – możliwości profilaktyki i leczenia. Część I*, Farm Pol, 2009, 65(10): 733-742
 50. Strona internetowa *BAZYL: Farmaceutyczna baza danych*; <http://www.karnet.waw.pl/bazyl.html> (data dostępu 16.06.2017 r.)
 51. Strona internetowa *eMedicine, Tardive Dyskinesia* <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview#showall>, (data dostępu: 12.06.2017 r.)
 52. Strona internetowa *Medycyna praktyczna*; <http://indeks.mp.pl/> (data dostępu 16.06.2017 r.)
 53. Szafranski T., *Późne dyskinezy wśród chorych na schizofrenię leczonych olanzapiną – wyniki prospektywnego, 20-miesięcznego, otwartego badania w warunkach naturalistycznych*, Psychiatr. Pol. 2014; 48(6):1155-1165
-

-
54. Szczepocka E., Magierski R., Sobów T., i in., *Zastosowanie tetrabenazyny w leczeniu późnych dyskinez polekowych – opis czterech przypadków*, Aktualn Neurol 2016, 16 (4): 194-200
 55. Turska W., Skowron A., *Metodyka oceny jakości życia*, Farm Pol 2009, 65 (8): 572-580
 56. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Decyzja nr UR/RD/0582/14*, Warszawa, 2014.12.17
 57. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Decyzja nr UR/RD/0682/16*, Warszawa, 2016.12.12
 58. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Decyzja nr UR/SK/0304/16*, Warszawa, 2016.12.14
 59. *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
 60. Waln O., Jankovic J., *An Update on Tardive Dyskinesia: From Phenomenology to Treatment*, Tremor Other Hyperkinet Mov 2013; 3: 1-11
 61. Watson M., Skelton D., Jamali F., *Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine*, Can J. Psychiatry 1988, 33: 11-13
 62. Widner H., *Evaluation of Abnormal Involuntary Movements in Parkinson's Disease*, Advances in Behavioral Biology: Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease 2002, 51: 403-407

Wytyczne i rekomendacje

63. AAN; 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 81 July 30, 2013
 64. AAN; *Summary of Evidence-based Guideline for Patients And Their Families Treating And Managing Tardive Syndromes*, <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/614> (data dostępu: 14.05.2017 r.)
 65. AAN; *Summary of Evidence-based Guideline for Clinicians Treatment Of Tardive Syndromes*, <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/613> (data dostępu: 14.05.2017 r.)
 66. APA; Baldessarini R. J., Cole J. O., Davis J. M. i in., *Tardive dyskinesia*, Library of Congress Catalogue No. 80-65372, Oct 1983
 67. APA; Lehman A. F., Lieberman J. A., Dixon L. B i in., *Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition*,
-

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf (data dostępu: 14.05.2017 r.)

68. NHS; Henry R., Schlich T., Southern Health NHS Foundation Trust, *Antipsychotic Guidelines* Version: 5, http://www.southernhealth.nhs.uk/_resources/assets/inline/full/0/43822.pdf (data dostępu: 14.05.2017 r.)
69. SFDPH; Gasper J. J., Tsai C., *Guidelines For The Use Of Atypical Antipsychotics In Adults*, <https://www.sfdph.org/SFDPH/files/cbhsdocs/MHPdocs/AtypicalAntipsychoticGuidelines102006.pdf> (data dostępu: 14.05.2017 r.)
70. WFSBP; Hasan A., Falkai P., Wobrock T. i in., *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects*, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 2–44
71. Zalecenia polskie; Niedźwiedzka I., Tyczyński K., *Późne dyskinezy. Występowanie, diagnostyka i metody leczenia*, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2001, 1, 92-112
-