



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Austedo (deutetrabenazinum)**  
**we wskazaniu:**  
**choroba Huntingtona**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.25.2018

Data ukończenia: 14 sierpnia 2018

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>AchR</b>	receptor acetylocholinowy
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AWMF</b>	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMGS</b>	Besinger Myasthenia Gravis Score
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChE</b>	cholinesteraza
<b>CI</b>	przedział ufności
<b>CMA</b>	Croatian Medical Association
<b>CVZ</b>	College Voor Zorgverzekeringen
<b>DACEHTA</b>	Danish Centre for Health Technology Assessment
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EFNS</b>	European Federation of Neurological Societies
<b>ENS</b>	European Neurological Society
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVIG</b>	immunoglobuliny podawane dożylnie
<b>JCCGMG</b>	Japanese Committee of Clinical Guidelines for MG
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>MGFA</b>	Myasthenia Gravis Foundation of America
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NORD</b>	National Organization for Rare Disorders
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PE</b>	plazmafereza
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SBU</b>	Swedish Council on Health Technology Assessment

---

<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SR-Pyr</b>	postać dawkowania bromku pirydostygminy o przedłużonym uwalnianiu ( <i>sustained-release dosage form of pyridostigmine bromide</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TRIP</b>	Turning Research into Practice
<b>USA</b>	Stany Zjednoczone Ameryki
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>VAS</b>	Visual Analogue Scale
<b>WFNRGND</b>	World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
4.3. Alternatywne technologie .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej .....</b>	<b>13</b>
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego .....	13
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>16</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	16
7.2. Przegląd rejestrów badań klinicznych .....	16
7.3. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	17
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>26</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	26
8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	27
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	32
11.2. Diagram Prisma.....	33
11.3. Technologie aktualnie refundowane we wskazaniu choroba Huntingtona .....	34

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

2018-06-04

i znak pisma zlecającego

PLD.46434.2027.2018.1.AK

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy:

- **Austedo (deutetrabenazinum), tabletki à 9 mg,**

we wskazaniu: choroba Huntingtona

---

*Typ zlecenia:*

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

X zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- **Austedo (deutetrabenazinum), tabletki à 9 mg,**
- 

*Do finansowania we wskazaniu:*

- choroba Huntingtona
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2018 r., znak PLD.46434.2027.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: faks 30.05.2018, oryginał 04.06.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Austedo (deutetrabenazinum), tabletki à 9 mg

we wskazaniu: choroba Huntingtona.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.): „Lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.”

W toku prac nad opracowaniem pismem z dnia 20.06.2018 r. wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o informację dotyczącą ceny ww. produktu leczniczego. W odpowiedzi na zapytanie AOTMiT, pismem z dnia 06.07.2018 r. znak PLD.46434.3383.2018.AK Minister Zdrowia przekazał dane na temat szacunkowej ceny produktu leczniczego Austedo dla opakowania zawierającego 60 tabletek à 9 mg.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Choroba Huntingtona

##### Definicja

**Choroba Huntingtona** (inaczej **pląsawica Huntingtona**) to schorzenie ośrodkowego układu nerwowego dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, charakteryzujące się występowaniem otępienia, zaburzeń osobowości i ruchów pląsawicznych. Jest to rzadko występujące zaburzenie genetyczne, u którego podstawy leży defekt materiału genetycznego kodującego białko huntingtynę. [Szczeklik 2017, Rowland 2008]

Choroba Huntingtona uwarunkowana jest dynamiczną mutacją, dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący z pełną penetracją genu. Mutacja w genie HTT (IT15) zlokalizowanym na chromosomie 4 (4p16.3) polega na zwielokrotnieniu powtórzeń trójnukleotydu CAG kodującego glutaminę, przez co zaliczana jest poliglutaminopatii. Efektem mutacji jest wydłużenie poliglutaminowego łańcucha na N-końcu białkowego produktu, jakim jest huntingtyna. Patomorfologicznie choroba ta charakteryzuje się nasilonym zanikiem neuronów i gliozą w jądrze ogoniastym, gałce bladej i skorupie. Ruchy pląsawiczne przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABAergicznego. [Stępień 2014]

##### Klasyfikacja i obraz kliniczny

Klasyfikacja według kodu ICD-10: G10 – choroba Huntingtona

Choroba zaczyna się zwykle między 35 i 40 r.ż. Wiek zachorowania może wahać się między 5 a 70 r.ż. Trzy główne objawy kliniczne to: ruchy mimowolne, zaburzenia osobowości i otępienie. Objawy te mogą być obecne od początku choroby lub stopniowo dołączać na przestrzeni lat. Początek choroby jest zwykle niezauważalny, pierwsze objawy obejmują niezgrabność ruchów, niepokój ruchowy, niedbałość, upuszczanie przedmiotów. Dopiero w dalszej kolejności pojawiają się charakterystyczne objawy: pląsawica i otępienie. Ruchy pląsawiczne występują w sposób przypadkowy, obejmując stopniowo różne części ciała. [Rowland 2008, Stępień 2014]

##### Diagnostyka

Strategia diagnostyczna obejmuje:

1. Wywiad – wnikliwy wywiad ukierunkowany na objawy ruchowe, zaburzenia psychiatryczne oraz objawy otępienia u krewnych;
2. Badania neuroobrazowe – MR/SPECT/PET mają znaczenie pomocnicze w rozpoznaniu;
3. Badanie genetyczne – wykazanie mutacji u osoby z objawami klinicznymi jest równoznaczne z rozpoznaniem.

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest wykonanie badania genetycznego potwierdzającego obecność mutacji. [Stępień 2014]

##### Leczenie

Nie jest znane leczenie, które wpływałoby na naturalny przebieg choroby, próby uzupełniania niedoborów kwasu GABA przez zastosowanie związków naśladujących działanie GABA lub blokujących metabolizm GABA okazały się nieskuteczne. Leki przeciwdepresyjne stosowane są w objawowym leczeniu depresji, klasyczne i atypowe neuroleptyki (np. kłozapina i kwetiapina) w objawowej terapii psychoz. Ruchy pląsawiczne można zmniejszyć stosując neuroleptyki (haloperidol, perfenazynę), związki blokujące receptor dopaminergiczny oraz związki usuwające dopaminę z zakończeń nerwowych (rezerpina, tetrabenazyna). Ze względu na ryzyko wywołania późnych dyskinez leki blokujące receptor dopaminergiczny stosowane są mniej chętnie niż leki usuwające dopaminę z zakończeń presynaptycznych. Stosowanie tych leków oraz stałą opieką pozwalają w początkowym okresie choroby na prowadzenie leczenia w domu. W zaawansowanym stadium choroby konieczne jest leczenie psychiatryczne w warunkach szpitalnych. [Rowland 2008]

##### Epidemiologia

Częstość występowania ch. Huntingtona w USA i Europie ocenia się na 4-8 przypadków na 100 000 mieszkańców. W Japonii częstość jest 10-krotnie mniejsza. [Rowland 2008]

#### Rokowanie

Przebieg choroby jest powolny, postępujący. Dominują zaburzenia ruchowe, mogą także występować depresja i napady padaczkowe. Z czasem pojawiają się zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia snu. Chory staje się całkowicie uzależniony od otoczenia. Chorzy przeżywają 15-20 lat od początku choroby. [Szczeklik 2015]

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Austedo oraz innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Huntingtona.

Poniżej przedstawiono szacowaną przez eksperta – prof. dr hab. n. med. Danutę Ryglewicz (Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii) liczebność pacjentów z chorobą Huntingtona w Polsce oraz przewidywaną liczbę chorych, która stosowałaby Austedo.

**Tabela 1. Szacowana liczebność populacji wg prof. Ryglewicz**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana
Choroba Huntingtona	1000	10-20%



## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Austedo (deutetrabenazinum), tabletki à 9 mg*			
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna DDD</b>	Nie określono			
<b>Substancja czynna</b>	deutetrabenazyna			
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Choroba Huntingtona			
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Austedo jest wskazany w leczeniu płasawicy związanej z chorobą Huntingtona oraz późnej dyskinezy u dorosłych.			
<b>Dawkowanie</b>	<p>Wielkość dawki należy dostosować do indywidualnego pacjenta.</p> <p>W przypadku pierwszego zastosowania u pacjentów, którzy nie przyjmowali tetrabenazyny, zalecana dawka początkowa wynosi 6 mg na dzień dla chorych na ch. Huntingtona i 12 mg (2 x 6 mg) w późnej dyskinezie.</p> <p>Dawkę produktu AUSTEDO można zwiększać w odstępach tygodniowych, co 6 mg dziennie do maksymalnej zalecanej dziennej dawki 48 mg.</p> <p>Podawać dzienne dawki od 12 mg i więcej w dwóch oddzielnych dawkach.</p> <p>Podawać wraz z jedzeniem. Połykać w całości (nie gryźć, nie łamać, nie rozgniatać).</p> <p>W przypadku pacjentów z ryzykiem wydłużenia QT, oszacować odcinek QT przed oraz po wzroście całkowitej dawki &gt;24 mg na dobę.</p>			
		<b>Początkowa dawka</b>	<b>Zalecana dawka</b>	<b>Maksymalna dawka</b>
	Płasawica w chorobie Huntingtona	6 mg/dobę	6-48 mg/dobę	48 mg/dobę
	Późna dyskineza	12 mg/dobę	12-48 mg/dobę	48 mg/dobę
	<u>Zalecana początkowa dawka w przypadku przejścia z tetrabenazyny (Xenazine) na Austedo</u>			
		<b>Obecna dzienna dawka tetrabenazyny</b>	<b>Wstępne leczenie Austedo</b>	
	12,5 mg	6 mg x 1 dziennie		
	25 mg	6 mg x 2 dziennie		
	37,5 mg	9 mg x 2 dziennie		
	50 mg	12 mg x 2 dziennie		
	62,5 mg	15 mg x 2 dziennie		
	75 mg	18 mg x 2 dziennie		
	87,5 mg	21 mg x 2 dziennie		
	100 mg	24 mg x 2 dziennie		
	<p>Po przejściu na Austedo dawka może być dostosowywana w tygodniowych odstępach.</p> <p>W przypadku przechodzenia z tetrabenazyny, przerwać jej stosowanie i rozpocząć terapię Austedo następnego dnia.</p> <p>U pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP2D6 (np. chinidyna, antydepresanty paroksetyna, fluoksetyna, bupropion) całkowita dzienna dawka nie powinna przekroczyć 36 mg (maksymalna pojedyncza dawka 18 mg).</p> <p>U pacjentów, którzy słabo metabolizują CYP2D6 całkowita dzienna dawka nie powinna przekroczyć 36 mg (maksymalna pojedyncza dawka 18 mg).</p> <p>Terapia może być zakończona bez stopniowego zmniejszania dawki. Po przerwaniu leczenia więcej niż na tydzień, dawkowanie powinno być ponownie skalkulowane.</p>			
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Dokładny mechanizm, dzięki któremu AUSTEDO (deutetrabenazyna) wywiera działanie przeciw płasawicze, jest nieznany, ale uważa się, że jest związany z jego działaniem zwrotnego wychwytywania monoamin (takich jak dopamina, serotonina, norepinefryna i histamina) w zakończeniach neuronów. Większość krążących metabolitów (<math>\alpha</math>-dihydrotetrabenazyna [HTBZ] i <math>\beta</math>-HTBZ) deutetrabenazyny są odwracalnymi inhibitorami VMAT2 (pęcherzykowy transporter monoamin, ang. <i>vesicular monoamine transporter</i>), co powoduje zmniejszenie wykorzystania monoamin w pęcherzykach synaptycznych i wyczerpywanie zapasów monoamin.</p>			

<b>Ostrzeżenia</b>	AUSTEDO może zwiększać ryzyko depresji oraz myśli i zachowań samobójczych u pacjentów z ch. Huntingtona. Należy rozważyć ryzyko depresji i samobójstw w stosunku do klinicznej potrzeby leczenia płasawicy. Należy uważnie monitorować pacjenta na wypadek pojawienia się lub pogorszenia depresji, samobójczych zachowań/myśli lub niecodziennych zmian w zachowaniu. Pacjenci, ich opiekunowie oraz rodziny powinni być informowani o ryzyku oraz poinstruowani o niezwłocznym zgłaszaniu niepokojących zachowań lekarzowi. Należy zachować szczególną uwagę podczas leczenia pacjentów z depresją oraz myślami i próbami samobójczymi w przeszłości, których częstość występowania jest wyższa w przebiegu ch. Huntingtona. AUSTEDO jest przeciwwskazane u pacjentów ze skłonnościami samobójczymi oraz z nieleczoną bądź nieadekwatnie leczoną depresją.
<b>Przeciwwskazania</b>	AUSTEDO jest nie jest wskazany u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>z ch. Huntingtona ze skłonnościami samobójczymi oraz nieleczoną lub nieadekwatnie leczoną depresją;</li> <li>z niewydolnością wątroby;</li> <li>przyjmujących rezerpinę, przed stosowaniem AUSTEDO powinno upłynąć co najmniej 20 dni od zaprzestania stosowania rezerpiny;</li> <li>przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAOIs); AUSTEDO nie powinien być stosowany w skojarzeniu z MAOI lub w ciągu 14 dni od ich zaprzestania;</li> <li>przyjmujących tetrabenazynę lub walbenazynę.</li> </ul>
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu (FDA) 04.03.2017 r. .
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	TEVA Pharmaceuticals Industries Ltd.

\*zarejestrowane są także tabletki o mocy 6 mg oraz 12 mg

Źródło: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/208082s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208082s002lbl.pdf) (dostęp 07.06.2018)

Pierwszym inhibitorem VMAT2 zarejestrowanym w ocenianym wskazaniu była tetrabenazyna. W Polsce finansowanym produktem leczniczym zawierającym tetrabenazynę jest TETMODIS we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona (patrz rozdz. 4.2 oraz 4.3).

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Austedo (deutetrabenazyna) nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Pierwotna cząsteczka, tj. tetrabenazyna oceniana była przez AOTMiT w 2012 r. we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Zarówno Stanowisko Rady jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne.

**Tabela 3. Stanowisko RP i Rekomendacja Prezesa AOTMiT dotyczące tetrabenazyny**

Produkt	Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
Tetmodis	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2012 z dnia 24 września 2012 r.	Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona.</b> <u>Uzasadnienie:</u> „(...) Lek nie wpływa na naturalny przebieg choroby oraz wykazuje bardzo częste działania niepożądane, do których należą także depresja, próby i myśli samobójcze. Technologia jest nieefektywna kosztowo.”
	Rekomendacja nr 72/2012 Prezesa z dnia 24 września 2012 r.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis(...) <u>Uzasadnienie:</u> „(...) Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują na nieznaczną wyższość tetrabenazyny nad placebo w odniesieniu do (...) redukcji ruchów płasawicznych. Natomiast w przypadku innych ocenianych punktów końcowych (...) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.”

Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/> (dostęp 15.06.2018)

Produkt leczniczy Tetmodis jest objęty refundacją w ramach kategorii A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Szczegóły finansowania produktu leczniczego znajdują się w Załączniku 11.3.

### 4.3. Alternatywne technologie

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 aktualnie we wskazaniu choroba Huntingtona refundowane są następujące leki, dostępne na receptę: haloperidol, olanzapina oraz tetrabenazyna. Warunki i ceny refundacji dotyczące ww. substancji czynnych podano w rozdziale 11.3 niniejszego opracowania.

Na podstawie pisma Ministra Zdrowia z dnia 17.05.2018 r. (znak PLD.46434.2027.2018.1.AK) zawierającym informacje dotyczące refundacji w ramach importu docelowego, w latach 2016-2018 nie wydano zgód na sprowadzenie żadnych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu.

Według opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz (Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii) w chorobie Huntingtona aktualnie stosowanymi technologiami jest tetrabenazyna, haloperidol oraz kwetiapina.

**Tabela 4. Technologie opcjonalne wg opinii prof. Ryglewicz**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Tetrabenazyna	20%	10%	x	
Haloperidol				
Kwetiapina				

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 eksperta – prof. Ryglewicz oraz opinię od Polskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona. Opinie przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję**

Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Lek jest przeznaczony dla chorych z wyraźnie nasilonymi zaburzeniami ruchowymi (ruchy płaśawicze)”
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Pacjenci z nasilonymi objawami depresji”

**Tabela 6. Stanowisko Polskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona**

Danuta Lis Prezes Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Choroby Huntingtona	
Najbardziej dotkliwe objawy	„Nieregularne i niekontrolowane ruchy mimowolne, które utrudniają wykonywanie podstawowych czynności, zaburzają chodzenie, równowagę ciała.”
Problemy ze stosowaniem aktualnych opcji leczenia	„Pacjenci często biorąc dostępne leki nie uzyskują oczekiwanej poprawy leczenia, brak zmniejszenia ruchów mimowolnych. Niektóre leki pogłębiają występujące w HD objawy: depresja, lęk, bezsenność.”
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów	„Sytuacja pacjentów z HD mogłaby ulec poprawie ze względu na możliwość stosowania leku innej technologii i w innych dawkach. Mając wybór zastosowania różnych technologii medycznych lekarze mogliby przepisać lek skuteczny dla danego pacjenta.”
W zakresie jakich aspektów oczekuje się poprawy po zastosowaniu nowej technologii	„Kontrolowanie płaśawicy, redukcja ruchów mimowolnych, ograniczenie skutków ubocznych danego leku. Osiągnięcie zamierzonych efektów przy stosowaniu mniejszych dawek.”

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

### 6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.06.2018. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia u pacjentów z chorobą Huntingtona (HD), jednakże w żadnych wytycznych nie odniesiono się do stosowania deutetrabenazyny. W odnalezionych dokumentach opisywano stosowanie pierwotnej postaci wnioskowanej technologii – tetrabenazyny jako skutecznego preparatu zmniejszającego nasilenie płasawicy - ruchów mimowolnych spotykanych u pacjentów z HD.

W tłumieniu płasawicy w chorobie Huntingtona najczęściej stosowane i rekomendowane są preparaty należące do następujących klas leków

- neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, haloperidol, flufenazyne, sulpiryd;
- benzodiazepiny: clonazepam i diazepam;
- środki hamujące dopaminę, takie jak tetrabenazyne;
- leki modulujące transmisję glutaminergiczną: amantadyna, riluzol.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																										
<b>HDSA 2011</b> <b>Huntington's Disease Society of America</b> <b>(USA)</b>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest tetrabenazyne. Osoby, które nie tolerują tetrabenazyny lub mają inne przeciwwskazania do jej stosowania, mogą odnieść korzyść ze stosowania neuroleptyków poza wskazaniami rejestracyjnymi w celu zmniejszenia płasawicy. Neuroleptyki blokujące dopaminę, takie jak haloperidol lub flufenazyne wykazują dość dużą skuteczność. Niektóre atypowe neuroleptyki, takie jak olanzapina i risperidon, mogą również być skuteczne. Nietypowe neuroleptyki, takie jak kwetiapina i klozapina nie blokujące receptorów D2 dopaminy są nieskuteczne w przypadku płasawicy.</p> <p>Pacjenci HD, podobnie jak inni z pacjenci z uszkodzeniami mózgu, są bardzo podatni na skutki uboczne, w szczególności związane z procesami poznawczymi. W miarę możliwości należy unikać stosowania terapii wielolekowych.</p>																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Leki</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Dawka maksymalna</th> <th>Efekty uboczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tetrabenazyne</td> <td>12,5 mg</td> <td>50 mg / dziennie</td> <td>Depresja, akatyzya, pogorszenie dobrowolnej kontroli motorycznej, sedacja</td> </tr> <tr> <td>Haloperidol</td> <td>0,5 - 1 mg</td> <td>10 - 15 mg / dobę</td> <td>Zespół pozapiramidowy (nieprawidłowe ruchy mimowolne): akatyzya, dystonia, spowolnienie ruchowe, sedacja</td> </tr> <tr> <td>Flufenazyne</td> <td>1 - 2 mg</td> <td>10 mg / dobę</td> <td>Zespół pozapiramidowy, sedacja</td> </tr> <tr> <td>Rysperydon</td> <td>0,5 - 1 mg</td> <td>5 - 10 mg / dobę</td> <td>Zespół pozapiramidowy w większych dawkach, sedacja</td> </tr> <tr> <td>Olanzapina</td> <td>1,25 - 2,5 mg</td> <td>10-15 mg na dobę</td> <td>Zespół pozapiramidowy, sedacja, zwiększenie masy ciała i zespół metaboliczny</td> </tr> </tbody> </table>	Leki	Dawka początkowa	Dawka maksymalna	Efekty uboczne	Tetrabenazyne	12,5 mg	50 mg / dziennie	Depresja, akatyzya, pogorszenie dobrowolnej kontroli motorycznej, sedacja	Haloperidol	0,5 - 1 mg	10 - 15 mg / dobę	Zespół pozapiramidowy (nieprawidłowe ruchy mimowolne): akatyzya, dystonia, spowolnienie ruchowe, sedacja	Flufenazyne	1 - 2 mg	10 mg / dobę	Zespół pozapiramidowy, sedacja	Rysperydon	0,5 - 1 mg	5 - 10 mg / dobę	Zespół pozapiramidowy w większych dawkach, sedacja	Olanzapina	1,25 - 2,5 mg	10-15 mg na dobę	Zespół pozapiramidowy, sedacja, zwiększenie masy ciała i zespół metaboliczny	<p>U pacjentów, którzy wymagają leczenia przeciw płasawicy i współistniejących zaburzeń behawioralnych / psychiatrycznymi (psychoza, agresja epizodyczna i pobudzenie nie leczone metodami behawioralnymi) lepiej zastosować leki neuroleptyczne niż tetrabenazyne.</p> <p>Leczenie przeciw płasawicy należy poddawać ponownej ocenie co najmniej raz w roku. Niektóre osoby będą wymagać coraz większych dawek leków przeciw płasawicy w miarę upływu czasu.</p>	
Leki	Dawka początkowa	Dawka maksymalna	Efekty uboczne																								
Tetrabenazyne	12,5 mg	50 mg / dziennie	Depresja, akatyzya, pogorszenie dobrowolnej kontroli motorycznej, sedacja																								
Haloperidol	0,5 - 1 mg	10 - 15 mg / dobę	Zespół pozapiramidowy (nieprawidłowe ruchy mimowolne): akatyzya, dystonia, spowolnienie ruchowe, sedacja																								
Flufenazyne	1 - 2 mg	10 mg / dobę	Zespół pozapiramidowy, sedacja																								
Rysperydon	0,5 - 1 mg	5 - 10 mg / dobę	Zespół pozapiramidowy w większych dawkach, sedacja																								
Olanzapina	1,25 - 2,5 mg	10-15 mg na dobę	Zespół pozapiramidowy, sedacja, zwiększenie masy ciała i zespół metaboliczny																								
<b>HSC 2013</b> <b>Huntington Society of Canada</b> <b>(Kanada)</b>	<p>Jeśli HD wymaga leczenia, lekarze powinni podawać tetrabenazyne (do 100 mg/dz), amantadynę (300–400 mg/dz), lub riluzol (200 mg/dz) (Poziom B) w celu zróżnicowania oczekiwanego efektu.</p> <p>Uznaje się, że tetrabenazyne ma najprawdopodobniej ma bardzo ważne korzyści w leczeniu płasawicy, a riluzol prawdopodobnie ma umiarkowane korzyści (poziom B). Stopień korzyści dla amantadyny jest nieznan.</p> <p>Występowanie zdarzeń niepożądanych powinno być przedyskutowane i monitorowane, szczególnie depresji/skłonności samobójczych i parkinsonizmu w przypadku tetrabenazyny oraz podwyższenia poziomu</p>																										
<b>AAN 2012</b> <b>American Academy of Neurology,</b> <b>(USA)</b>	<p>Jeśli HD wymaga leczenia, lekarze powinni podawać tetrabenazyne (do 100 mg/dz), amantadynę (300–400 mg/dz), lub riluzol (200 mg/dz) (Poziom B) w celu zróżnicowania oczekiwanego efektu.</p> <p>Uznaje się, że tetrabenazyne ma najprawdopodobniej ma bardzo ważne korzyści w leczeniu płasawicy, a riluzol prawdopodobnie ma umiarkowane korzyści (poziom B). Stopień korzyści dla amantadyny jest nieznan.</p> <p>Występowanie zdarzeń niepożądanych powinno być przedyskutowane i monitorowane, szczególnie depresji/skłonności samobójczych i parkinsonizmu w przypadku tetrabenazyny oraz podwyższenia poziomu</p>																										

	<p>enzymów wątrobowych w przypadku riluzolu. Brak wystarczających danych do sformułowania rekomendacji dotyczącej stosowania neuroleptyków w leczeniu ruchów płasawicznych w przebiegu HD (Poziom U).</p> <p>Możliwe jest zastosowanie nabilonu na niewielkie obniżenie płasawicy HD (poziom C), ale dostępne dowody naukowe są niewystarczające, aby zalecić długotrwałe stosowanie, szczególnie ze względu na potencjalne problemy związane z przedawkowaniem (poziom U).</p> <p>Lekarze mogą zdecydować o nie przepisywaniu etylo-EPA (poziom B negatywny), minocykliny (poziom B negatywny) lub kreatyny (poziom C negatywny) w przypadku wyraźnej poprawy w płasawicy HD.</p> <p>Lekarze mogą nie zalecać koenzymu Q10 (poziom B negatywny) w przypadku umiarkowanej poprawy płasawicy HD.</p> <p>Dane nie są wystarczające do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania klozapiny, innych neuroleptyków lub donepezylu do leczenia płasawicy HD (poziom U).</p> <p>Klasyfikacja rekomendacji: A: skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; B: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; C: możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość; U: brak danych lub dane niezgodne; nie dowiedzono skuteczności leczenia .</p>
<p><b>HDAI 2010</b> <b>Huntington's Disease Association of Ireland</b> <b>(Irlandia)</b></p>	<p>HD jest chorobą postępującą. Objawy rozwijają się z upływem czasu tak, że terapie skuteczne we wczesnym stadium mogą być niepotrzebne lub problematyczne w późniejszym okresie. Lista leków i uzasadnienie dla każdego leku muszą być regularnie poddawane ponownej ocenie. Interwencje muszą być dostosowane do indywidualnych objawów pacjentów.</p> <p>Trzy klasy leków są powszechnie stosowane do tłumienia płasawicy w chorobie Huntingtona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroleptyki, takie jak olanzapina i rysperydon;</li> <li>• benzodiazepiny, takie jak klonazepam i diazepam;</li> <li>• środki hamujące dopaminę, takie jak tetrabenazyna.</li> </ul> <p>Warto zauważyć, że jest obecnie niewiele systematycznych danych z badań dotyczących względnej skuteczności różnych metod leczenia płasawicy a zalecenia w niniejszych wytycznych są oparte na opiniach ekspertów.</p> <p>W tłumieniu płasawicy stosowane są leki neuroleptyczne, wśród których dawniej częściej stosowano starsze leki neuroleptyczne, takie jak haloperidol, ale obecnie, w praktyce klinicznej, najczęstszymi neuroleptykami stosowanymi w leczeniu płasawicy są atypowe leki przeciwpsychotyczne, a mianowicie olanzapina, risperidon i kwetiapina. Olanzapina i rysperydon są najczęściej przepisywane. Mają one tę zaletę, że są prawdopodobnie lepiej tolerowane niż starsze środki przeciwpsychotyczne i powodują mniej niepożądanych objawów pozapiramidowych, takich jak sztywność i dystonia, jednak leki te wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udaru u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.</p> <p>Środki hamujące dopaminę, takie jak tetrabenazyna, są również stosowane w leczeniu płasawicy. Tetrabenazyna wykazuje niektóre działania uboczne neuroleptyków ale w łagodniejszym przebiegu i nie wykazano występowania późniejszych dyskinez. Leczenie tetrabenazyną najlepiej rozpoczynać od 12,5 mg dwa razy dziennie lub trzy razy dziennie i zwiększać w razie potrzeby. Poznanym działaniem ubocznym tetrabenazyny jest depresja, która jest częstą cechą choroby Huntingtona i wymaga obserwacji. Benzodiazepiny mogą być stosowane w leczeniu płasawicy, ale ich działanie uspokajające i wpływ na procesy poznawcze może być wadą.</p> <p>Do innych leków stosowanych w leczeniu płasawicy w HD jest amantadyna. Lek ten można podawać w początkowej dawce 100 mg, zwiększając do 400 mg na dobę. Głównymi skutkami ubocznymi są obrzęki stawu skokowego i pogarszająca się dezorientacja.</p>
<p><b>HDA 2009</b> <b>Huntington Disease Association</b> <b>(Wlk. Brytania)</b></p>	<p>Choroba Huntingtona jest postępującą chorobą, a jej objawy będą ewoluować w miarę upływu czasu - lista leków i uzasadnienie każdego leku muszą być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czasami najskuteczniejszą interwencją, jaką może wykonać lekarz, jest zaprzestanie stosowania niepotrzebnego leku.</li> <li>• Pacjenci z HD są bardzo podatni na działania niepożądane - lekarz powinien zacząć od małych dawek i powoli je zwiększać.</li> <li>• W miarę możliwości należy unikać stosowania leków przeciwbólowych i należy rozważyć interwencje niefarmakologiczne.</li> </ul> <p>Zasady leczenia zaburzeń ruchowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najpierw należy rozważyć interwencje nielekowe.</li> <li>• Leczenie farmakologiczne płasawicy może pogorszyć inne aspekty zaburzeń ruchu, procesy poznawcze lub nastrój.</li> <li>• płasawica może zmniejszać się z czasem, zmniejszając potrzebę leczenia.</li> </ul> <p>Farmakoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sulpiryd, haloperidol;</li> <li>- benzodiazepiny: klonazepam, diazepam;</li> <li>- leki hamujące dopaminę: tetrabenazyna.</li> </ul>

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów Mestinon (syrop i tabletki 180 mg) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) i Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 27.06.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu: choroba Huntingtona przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase i Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.06.2018 r. z wykorzystaniem strategii opisanych w rozdz. 11.1 (Strategie wyszukiwania publikacji). Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności dowodów naukowych (przeglądy systematyczne, RCT), a w przypadku ich braku brano pod uwagę również badania niższej jakości. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego niniejszej analizy.

**Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do aktualizacji analizy klinicznej**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z chorobą Huntingtona	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Austedo (deutetrabenazyna)	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	Dowolne	Brak
Punkty końcowe	Dowolne	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> <p>W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badania obserwacyjne z grupą kontrolną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>opisy przypadków,</li> <li>listy do redakcji</li> </ul>
Inne kryteria	Język publikacji: angielski i polski	Publikacje niespełniające kryteriów włączenia

### 7.2. Przegląd rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Austedo/deutetrabenazyny, w ocenianym wskazaniu w dniu 14.06.2018 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

W toku wyszukiwania korzystano z następujących słów kluczowych: *Austedo, deutetrabenazine, sd-809*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania, oba uwzględnione i przedstawione w niniejszym opracowaniu: FIRST-HD oraz ARC-HD. Badanie ARC-HD ma na celu głównie ocenę bezpieczeństwa i składa się z dwóch ramion: „switch” i „rollover”. Pierwsze z ramion dotyczy pacjentów przechodzących z terapii TBZ na DTB i zostało opisane w poniższym rozdziale zgodnie z publikacją Frank 2017. Natomiast kohorta „rollover” stanowi przedłużoną fazę badania FIRST-HD, do której włączane są osoby po 1 tygodniu washout, które pomyślnie ukończyły badanie FIRST-HD. Dla tego ramienia nie odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeglądu żadnych opublikowanych informacji.



### 7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia:

- **FIRST-HD** (Frank 2016) – badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Austedo; randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo deutetrabenazyny w porównaniu do placebo w chorobie Huntingtona;
- **ARC-HD** (Frank 2017) – trwające wieloośrodkowe (13 ośrodków w USA i Australii) badanie jednoramienne III fazy, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności nagłej zamiany terapii z tetraabenazyny na deutetrabenazynę u pacjentów z płasawicą w przebiegu choroby Huntingtona.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania FIRST-HD oraz ARC-HD.

**Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badania FIRST-HD i ARC-HD**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>FIRST-HD</b> (Frank 2016) [NCT01795859]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Auspex Pharmaceuticals/Teva Pharmaceutical Industries Ltd.</p>	<p>Wieloośrodkowe (34 ośrodki w USA i Kanadzie), randomizowane, kontrolowane z użyciem placebo badanie przeprowadzone metodą grup równoległych.</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa DTB w płasawicy związanej z chorobą Huntingtona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 13 tyg., w tym 1 tydzień fazy wash-out poprzedzony 12 tyg. leczenia (8 tyg. dostosowywania dawki oraz 4 tyg. podtrzymywania ustalonej dawki).</p> <p><u>Randomizacja:</u> 1:1 z zastosowaniem systemu komputerowego, stratyfikacja pod względem wcześniejszego stosowania TBZ</p> <p><u>Interwencja:</u> leczenie DTB rozpoczynano od dawki 6 mg/d, a następnie zwiększano ją o 6 mg/d co tydzień aż do osiągnięcia odpowiedniej kontroli nad płasawicą lub doświadczenia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych lub do osiągnięcia maksymalnej dozwolonej dobowej dawki równej 48 mg. Lek podawano w dwóch dawkach w odstępach ok 10 h.</p> <p>Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. intention-to-treat).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowana choroba Huntingtona, wykazana w badaniu dotyczącym motoryki oraz w badaniu genetycznym HTT (liczba powtórzeń CAG <math>\geq</math> 36);</li> <li>• <math>\geq</math> 8 pkt wg skali UHDRS dot. płasawicy oraz <math>\geq</math> 5 pkt wg skali UHDRS dot. zdolności funkcjonowania*</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieleczona lub niewyleczona choroba psychiczna jak depresja, chociaż pacjent przyjmujący antydepresanty w stabilnym stanie mógł być włączony;</li> <li>• wynik <math>\geq</math> 11 na podskali dot. depresji HADS;</li> <li>• poważne myśli bądź zachowania samobójcze w wywiadzie;</li> <li>• wydłużony odcinek QTc, blok lewej odnogi pęczka Hisa, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby;</li> <li>• wynik <math>\geq</math> 11 na skali dot. zaburzeń przełykania;</li> <li>• <math>\geq</math> 3 w skali UPDRS dot. mowy;</li> <li>• przyjmowanie TBZ w ostatnich 6 mies. oraz leków przeciwpysychotycznych, metoklopramidu, inhibitorów oksydazy monoaminowej, lewodopy, antagonistów dopaminy, rezerpiny, amantadyny lub memantyny w ostatnich 30 dniach</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=90 DTB n=45 PLC n=45 Utrata pacjentów: DTB n=1 (AEs) PLC n=2 (1 AEs i 1 w wyniku decyzji lekarza o braku skuteczności)</p>	<p>I rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w całkowitym wyniku w podskali UHDRS dot. płasawicy</li> </ul> <p>II rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w skali PGIC (Patient Global Impression of Change);</li> <li>• zmiana w skali CGIC (Clinical Global Impression of Change);</li> <li>• zmiana w podskali dot. fizycznego funkcjonowania SF-36;</li> <li>• zmiana w skali dot. równowagi BBS (Berg Balance Score)</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• parametrów laboratoryjnych,</li> <li>• EKG,</li> <li>• parametrów dotyczących m.in. senności, przełykania, mowy, akatyżji, depresji i niepokoju mierzonych przy pomocy właściwych skal.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ARC-HD (Frank 2017)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Auspex Pharmaceuticals/Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Trwające wieloośrodkowe (13 ośrodków w USA i Australii) otwarte badanie jednoramienne III fazy <u>Cel:</u> ocena bezpieczeństwa i skuteczności nagłej zmiany terapii z tetrabenazyny na deutetrabenazynę u pacjentów z płasawicą w przebiegu choroby Huntingtona. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowana choroba Huntingtona, wykazana w badaniu dotyczącym motoryki oraz w badaniu genetycznym (liczba powtórzeń CAG <math>\geq</math> 37);</li> <li>• terapia tetrabenazyną <math>\geq</math> 8 tyg., która przynosi udowodnioną korzyść terapeutyczną;</li> <li>• <math>\geq</math> 5 pkt wg skali dot. zdolności funkcjonowania TFC (total functional capacity score)*</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieleczone lub niewyleczone choroby psychiczne jak depresja, chociaż pacjent przyjmujący antydepresanty w stabilnym stanie mógł być włączony;</li> <li>• wynik <math>\geq</math> 11 na podskali dot. depresji HADS;</li> <li>• poważne myśli bądź zachowania samobójcze w wywiadzie;</li> <li>• wynik <math>\geq</math> 11 na skali dot. zaburzeń przełykania;</li> <li>• <math>\geq</math> 3 w skali UPDRS dot. mowy;</li> <li>• przyjmowanie inhibitorów oksydazy monoaminowej, lewodopy, antagonistów dopaminy, rezerpiny, amantadyny lub memantyny w ostatnich 30 dniach.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> Analiza bezpieczeństwa n=37 Analiza skuteczności n=36	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry dotyczące bezpieczeństwa;</li> <li>• parametry laboratoryjne, badanie neurologiczne, EKG;</li> <li>• wyniki mierzone za pomocą skal, m.in. UHDRS, HADS, BAS, ESS</li> </ul> zmiana w wyniku dot. płasawicy TMC (ang. total maximal chorea) oraz motoryki TMS (ang. total motor score)

\* Całkowity maksymalny wynik dot. płasawicy to wystandaryzowana, wiarygodna ocena płasawicy na podstawie częstości i nasilenia w 7 regionach ciała (zakres 0-28pkt); Całkowita zdolność funkcjonalna to 13-punktowa, standaryzowana skala oceny choroby, która ocenia zdolność osoby do wykonywania zadań w 5 obszarach funkcjonalnych; wynik  $\geq$  5 oznacza, że pacjent jest w stadium I do III i ma ch. Huntingtona od ok 15 lat;  
DTB – deutetrabenazyna, TBZ – tetrabenazyna; HTT - huntingtyna; CAG – trójnukleotyd cytozyna-adenina-guanina, AEs – zdarzenia niepożądane.

## Opis skal wykorzystanych w badaniu FIRST-HD

Tabela 10. Skale zastosowane w FIRST-HD dla odpowiednich punktów końcowych

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Korzystny kierunek zmian
<b>UHDRS (ang. Unified Huntington Disease Rating Scale) dot. ruchów płasawicznych</b>	Podskala, która ocenia ciężkość płasawicy w 5 obszarach: twarz, mowa (usta, język), tułów, górne oraz dolne kończyny. Dla każdego obszaru przypisuje się płasawicy stopień nasilenia: 0 – brak, 1-lekka/przerywana, 2-łagodna/zwyczajna lub umiarkowana/przerywana, 3-umiarkowana/zwyczajna, 4-znaczna, przedłużona. Wynik dla tej podskali jest sumą wyników poszczególnych obszarów. [AKL Tetmodis 2012]	-
<b>SF-36 (ang. 36-item Short Form)</b>	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Wyższy wynik wskazuje poprawę. [Tylka 2009]	+
<b>Test równowagi Berga BBS (ang. Berg Balance Scale)</b>	Skala służąca ocenie równowagi. Obejmuje ona 14 prostych zadań (maksymalna liczba punktów – 56). Testy obejmują m.in. stanie na obu nogach, a następnie na jednej nodze, siadanie, wchodzenie na stopień,	+

	obrót wokół osi oraz test sięgania. Wyższy wynik wskazuje na lepszą równowagę. [Szostek-Rogula 2015]	
<b>Skala nasilenia akatyzi BAS (ang. Barnes Akathisia Scale)</b>	Skala służąca do oceny nasilenia akatyzi. Zawiera zagadnienia do oceny obserwowalnych, niespokojnych ruchów, które charakteryzują ten stan oraz subiektywną świadomość niepokoju i wszelkie niepokoje związane z akatyzią. Ostatnia część dotyczy ogólnej oceny stopnia nasilenia (ciężkości) stanu. Dla każdej części, tj. obiektywnej, subiektywnej i globalnej przyznaje się punkty w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak niepokoju/normę ruchów, a 3 postać ciężką (przymus ruchu przez cały czas). Wyższy wynik to większa akatyzia i niecierpliwość. [AKL Tetmodis 2012]	-
<b>Skala senności Epworth ESS (ang. Epworth Sleepiness Scale)</b>	Skala stosowana w ocenie zaburzeń snu. Jest to skala samooceny, polegająca na określeniu przez badanego (w skali 0-3) prawdopodobieństwa zaśnięcia w 8 sytuacjach życia codziennego. [AKL Tetmodis 2012]	-
<b>Skala oceny niepokoju i depresji HADS (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale)</b>	Skala składa się z 14 zagadnień (7 dotyczących niepokoju i 7 dotyczących depresji). Wyższy wynik oznacza większą częstość występowania lub ostrość objawów. [Frank 2016/FIRST-HD]	-
<b>Skala PGIC (ang. Patient Global Impression of Change)</b>	PGIC i CGIC zostały ocenione na 7-punktowej skali Likerta w zakresie od "znaczna poprawa" do "znacznie gorszy". Zadawane pacjentowi pytanie w PGIC brzmiało: „W odniesieniu do ogólnych objawów choroby Huntingtona, jak opisałbyś swój stan teraz w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem badania?” W skali CGIC było sformułowane podobnie z tym że skierowane do badacza.	+
<b>Skala CGIC (ang. Clinical Global Impression of Change)</b>	W obu skalach sukces terapeutyczny zdefiniowano jako „duża” lub „bardzo duża” poprawa w 12 tygodniu. [Frank 2016/FIRST-HD]	+
<b>Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (ang. Montreal Cognitive Assessment Score)</b>	Przesiewowe narzędzie do wykrywania zaburzeń poznawczych, takich jak np. pamięć krótkotrwała, funkcje wzrokowo-przestrzenne, wykonawcze, językowe. Polega na wykonywaniu przez badanego określonych zadań. Wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze. [Gierus 2015]	+
<b>Ocena zaburzeń przelękania (ang. Swallowing Disturbance Questionnaire)</b>	Kwestionariusz składa się z 15 zagadnień. Wyższy wynik wskazuje na większe zaburzenia przelękania. [Frank 2016/FIRST-HD]	-
<b>Skala UPDRS (ang. Unified Parkinson Disease Rating Scale) dotycząca mowy</b>	Ankieta nastawiona na ocenę mowy. Wyższy wynik wskazuje na większe upośledzenie mowy. [Frank 2016/FIRST-HD]	-

### Ocena jakości badań

Wiarygodność randomizowanego badania FIRST-HD oceniono według procedury Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu oceniono na „niskie” w każdym z analizowanych aspektów.

**Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook w badaniu FIRST-HD**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
FIRST-HD	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ocenę jakości jednoramiennego badania ARC-HD przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie uzyskało 6/8 punktów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Ocena wiarygodności badania jednoramiennego ARC-HD (Frank 2017) włączonego do analizy, zgodnie z kryteriami NICE.**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK (1 pkt)
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK (1 pkt)
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK (1 pkt)
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK (1 pkt)
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK (1 pkt)
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE (0 pkt)

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK (1 pkt)
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	NIE (0 pkt)
<b>Ocena</b>	<b>6/8</b>

## Wyniki analizy skuteczności

### Badanie FIRST-HD

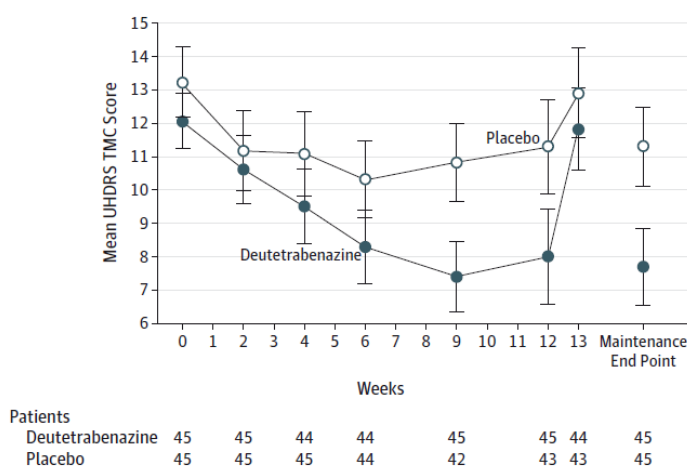
#### ➤ Kontrola ruchów płaśawicznych

Badani otrzymujący DTB uzyskali poprawę w zakresie ruchów płaśawicznych (mierzone za pomocą skali UHDRS): średnia poprawa o - 4.4 pkt między wartością wyjściową a fazą podtrzymania (stabilnej dawki). W grupie placebo wynik ten także uległ poprawie średnio o -1.9 pkt. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wyniosła - 2.5 (95% CI: -3.7;-1.3, p<0.001).

Tabela 13. Ocena zmian w zakresie ruchów płaśawicznych

Punkt końcowy	Preferowany kierunek zmian	DTB (n=45)			Placebo (n=45)			Różnica, średnia (95% CI)	p
		Wartość bazowa*	Faza podtrzymania dawki ^	Zmiana, średnia (95% CI)	Wartość bazowa*	Faza podtrzymania dawki ^	Zmiana, średnia (95% CI)		
UHDRS TMC, średnia (SD) [pkt]	-	12.1 (2.7)	7.7 (3.9)	-4.4 (-5.3;-3.6)	13.2 (3.5)	11.3 (4.1)	-1.9 (-2.8;-1.1)	-2.5 (-3.7;-1.3)	<.001

\* średnia wartość ze skringingu oraz dnia 0; ^ średni wynik z 9. i 12. tyg.; DTB – deutetrabenazyna; UHDRS TMC – całkowity wynik dotyczący płaśawicy (ang. total maximal chorea)



Rysunek 1 Całkowity wynik dotyczący płaśawicy (total maximal chorea score). Skala zawiera 1 tydzień fazy „washout”. Wartość wyjściowa (bazowa) to średnia z wartości odnotowanych podczas skringingu oraz dnia 0. Wynik z fazy podtrzymania dawki jest średnią z 9. i 12. tygodnia.

#### ➤ Drugorzędowe punkty końcowe

23 badanych (51%) w grupie DTB oraz 9 (20%) z placebo raportowało powodzenie terapii mierzone za pomocą skali PGIC, różnica między grupami była istotna statystycznie i wyniosła 31.1% (95% CI: 12.4; 49.8, p<0.002). Podobne wyniki uzyskano dla tego samego punktu końcowego mierzonego za pomocą skali CGIC: sukces terapii w grupie DTB odniósł 42%, a w placebo 13%, różnica wyniosła 28.9% (p<0.002). W zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego kwestionariuszem SF-36 odnotowano poprawę o 0.7 pkt dla DTB, natomiast dla placebo pogorszenie o -3.6 pkt, różnica między grupami wyniosła 4.34 pkt (95%CI: 0.4; 8.3, p=0.03). Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami w teście równowagi Berga. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 14. Zmiany w zakresie pozostałych punktów końcowych

Punkt końcowy	Preferowany kierunek zmian	DTB (n=45)			Placebo (n=45)			Różnica, średnia (95% CI)	p
		Wartość bazowa*	Faza podtrzymania dawki^	Zmiana, średnia (95% CI)	Wartość bazowa*	Faza podtrzymania dawki ^	Zmiana, średnia (95% CI)		
PGIC, n (%)	+	bd.	23 (51)	bd.	bd.	9 (20)	bd.	31.1 (12.4; 49.8)	<b>.002</b>
CGIC, n (%)	+	bd.	19 (42)	bd.	bd.	6 (13)	bd.	28.9 (11.4; 46.4)	<b>.002</b>
SF-36, średnia (SD) [pkt]	+	47.5 (10.8)	47.4 (10.3)	0.7 (-2.0; 3.4)	43.2 (10.3)	39.9 (12.0)	-3.6 (-6.4; -0.8)	4.3 (0.4; 8.3)	<b>.03</b>
Test równowagi Berga, średnia (SD) [pkt]	+	51.3 (4.5)	53.0 (3.1)	2.2 (1.3; 3.1)	48.4 (7.0)	50.3 (5.8)	1.3 (0.4; 2.2)	1.0 (-0.3; 2.3)	.14

\* wynik z dnia 0; ^ wynik z 12. tyg.

#### ➤ Dodatkowe informacje na temat skuteczności

W zakresie wyniku dotyczącego motoryki mierzonego w podskali UHDRS, raportowano poprawę w grupie DTB o -7.4 pkt (95%CI: -9.1; -5.6), a dla placebo o -3.4 pkt (95%CI: -5.1; -1.6), średnia różnica między grupami -4.0 pkt (95%CI: -6.5; -1.5, **p=0.002**).

Procentowa zmiana dotycząca ruchów płasawicznych uległa poprawie o -37% (95%CI: -44; -30) dla DTB i o -16% (96%CI: -23; -9) dla placebo, przy czym różnica między grupami wyniosła -21% (95%CI: -30; -11, p<0.001).

Średnia dawka w końcowej fazie leczenia wynosiła 39.7 mg (SD=9.3 mg; zakres 12-48 mg) w grupie DTB oraz 43.3 mg (7.6 mg; zakres 12-48 mg) w grupie placebo. Średnia dawka wśród 10 pacjentów z upośledzeniem funkcji CYP2D6 (osoby słabo metabolizujące lub przyjmujące silne inhibitory CYP2D6) otrzymujących DTB wyniosła 34.8 mg (SD=3.8 mg, zakres 30-42 mg). Ogólny wskaźnik stosowania się do terapii (ang. adherence) był równy 94.1% dla placebo oraz 95.1% dla DTB.

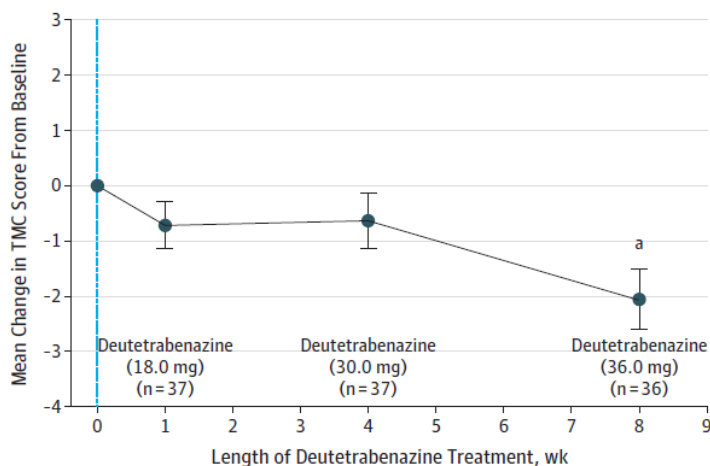
#### **Badanie ARC-HD**

Do analizy włączono 37 pacjentów, w tym 22 mężczyzn (59%) i 15 kobiet (41%). Średnia wieku wynosiła 52.4 lat (SD=11.5). Spośród wszystkich uczestników, 26 osób (70%) w chwili rozpoczęcia badania przyjmowało antydepresanty.

Początkowa dzienna dawka DTB (mediana) wynosiła 18 mg, co stanowiło około połowę wcześniejszej dziennej dawki (mediana) TBZ (37.5 mg). Po fazie dostosowania, mediana dobowej dawki wyniosła 30 mg w 4. tygodniu (n=37), a w 8. tygodniu było to 36 mg (n=35). 18 uczestników (49%) przyjmowało taką samą dawkę w 4. i 8. tygodniu.

#### ➤ Kontrola ruchów płasawicznych

Początkowa średnia wartość wyniosła 12.5 pkt (SD=5.2). Średnia redukcja wyniku dotyczącego płasawicy dla 1. tygodnia względem wartości bazowej wyniosła 0.7 pkt (SD=2.6, p=0.10), a dla 4. tygodnia w porównaniu do początkowego wyniku 0.6 pkt (SD=3.0, p=0.21). Istotną statystycznie poprawę kontroli nad ruchami płasawicznymi uzyskano w 8. tygodniu: zmiana o 2.1 pkt (SD=8.7, p<0.001).

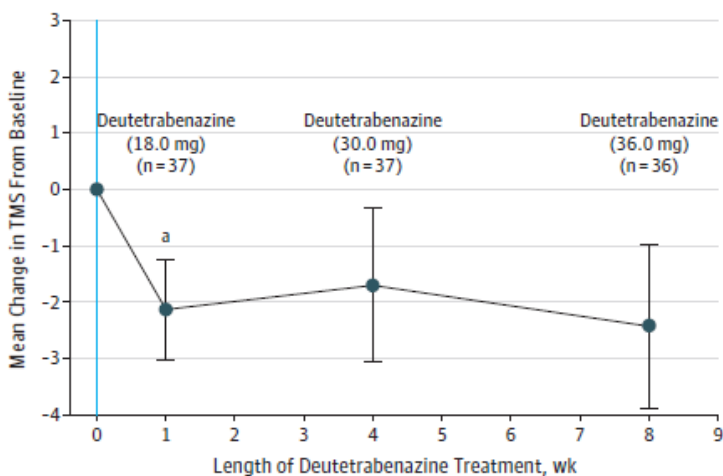


**Rysunek 2 Średnia zmiana wyniku dotyczącego płasawicy.** Ocenę w 0., 1., 4. oraz 8. tygodniu zaprezentowano dla mediany dziennej dawki DTB; <sup>a</sup> p < .001

Według autorów publikacji początkowa dawka DTB miała być dopasowana do ogólnoustrojowej ekspozycji na aktywny metabolit osiągniętej po wcześniejszym stosowaniu TBZ, w związku z czym oczekiwano raczej utrzymania wyjściowego poziomu płasawicy, a niekoniecznie jego poprawy.

#### ➤ Wynik dotyczący czynności motorycznych

Średnia wyjściowa wartość wyniosła 37.7 pkt (SD=18.6). Średnia redukcja wyniku w 1. tygodniu względem wartości początkowej była równa 2.1 pkt (SD=5.4, p=0.02). Natomiast dla 4. oraz 8. tygodnia różnica nie była istotna statystycznie i wynosiła kolejno 1.7 pkt (SD=8.3, p=0.22) oraz 2.4 pkt (SD=8.7, p=0.10).



**Rysunek 3 Średnia zmiana wyniku dotyczącego motoryki.** Ocenę w 0., 1., 4. oraz 8. tygodniu zaprezentowano dla mediany dziennej dawki DTB; <sup>a</sup> p=.02

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

### Badanie FIRST-HD

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy badanymi grupami odnośnie zmiany między wartością bazową a wynikiem w fazie podtrzymania dawki dla Skali Akatyżji Barnesesa, Skali Senności Epworth, podskali UPDRS dotyczącej mówienia, Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych oraz Skali Lęku i Depresji. Istotna różnica wystąpiła jedynie w aspekcie dotyczącym zaburzeń połykania: w grupie DTB odnotowano poprawę o -1.2 pkt, a w grupie placebo pogorszenie parametru o 0.3 pkt (różnica między grupami -1.5 pkt, 95%CI: -2.7; -0.3, p=0.02). Ponadto, nie wystąpiły klinicznie istotne różnice pomiędzy badanymi pod względem zmian w parametrach laboratoryjnych, czynności życiowych i EKG.

Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dotyczących aspektu psychicznego i systemu nerwowego były podobne w obu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Zdarzenia były przeważnie lekkie do umiarkowanych i doprowadziły do zmniejszenia dawki u 3 (6.7%) pacjentów w każdej grupie. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród przyjmujących DTB była senność, która ustąpiła bez konieczności zmniejszenia dawki. Poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 1 (2.2%) chorego w każdej grupie: pacjent otrzymujący DTB doświadczył zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz pobudzenia depresji, natomiast u osoby z grupy placebo odnotowano zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wszystkie te zdarzenia zostały opanowane. Liczba pacjentów, którzy raportowali depresję bądź jej pobudzenie nie różniła się istotnie między grupami. Jeden pacjent w każdej z grup zgłosił obecność myśli samobójczych.

**Tabela 15. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u  $\geq 4\%$  pacjentów w fazie dostosowania oraz podtrzymania dawki na podstawie badania FIRST-HD**

Zdarzenie niepożądane, n (%)	DTB (n=45)	Placebo (n=45)
Senność	5 (11.1)	2 (4.4)
Suchość w ustach	4 (8.9)	3 (6.7)
Biegunka	4 (8.9)	0
Nerwowość	3 (6.7)	6 (13.3)
Bezsenność	3 (6.7)	2 (4.4)
Zmęczenie	3 (6.7)	2 (4.4)
Upadek	2 (4.4)	4 (8.9)
Zawroty głowy	2 (4.4)	4 (8.9)
Depresja	2 (4.4)	3 (6.7)

### **Badanie ARC-HD**

U 20 (54%) uczestników badania odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Nie raportowano zdarzeń, które pogorszyły kontrolę nad płasawicą. Zaobserwowano 4 (11%) zdarzenia powodujące redukcję dawki oraz 1 (3%) prowadzące do wstrzymania DTB, jednak nie spowodowały one rezygnacji z badania. Nie wystąpiły klinicznie istotne różnice w parametrach laboratoryjnych, czynności życiowych, masie ciała oraz EKG między początkiem badania a 8. tygodniem. 2 przypadki łagodnej depresji mogły być w ocenie badacza związane z leczeniem. 9 pacjentów doświadczyło senności, w tym 6 (67%) łagodnego stopnia. Wśród pozostałych 3 przypadków, 1 wymagał obniżenia dawki, a 1 wstrzymania leczenia. U 1 (3%) chorego wystąpiło poważne odwodnienie, prawdopodobnie związane z terapią, jednak zostało ono opanowane, a pacjent kontynuował udział w badaniu bez zmian w dawkowaniu. Nie odnotowano żadnego zgonu. Dysfagia nie była raportowana jako zdarzenie niepożądane a wynik dotyczący zaburzeń połykania nie zmienił się istotnie podczas badania.

**Tabela 16. Zdarzenia niepożądane odnotowane u  $\geq 4\%$  pacjentów na podstawie badania ARC-HD**

TEAE	N (%) (N=37)
Ogółem	20 (54)
Senność	9 (24)
Upadek	4 (11)
Zapalenie nosa i gardła	3 (8)
Niepokój	2 (5)
Biegunka	2 (5)
Zaparcia	2 (5)
Suchość w ustach	2 (5)
Depresja	2 (5)
Drażliwość	2 (5)

TEAE – zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)

## Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

### FDA

AUSTEDO może zwiększać ryzyko depresji oraz myśli i zachowań samobójczych u pacjentów z ch. Huntingtona. Należy rozważyć ryzyko depresji i samobójstw w stosunku do klinicznej potrzeby leczenia płasawicy. Należy uważnie monitorować pacjenta na wypadek pojawienia się lub pogorszenia depresji, samobójczych zachowań/myśli lub niecodziennych zmian w zachowaniu. Pacjenci, ich opiekunowie oraz rodziny powinni być informowani o ryzyku oraz poinstruowani o niezwłocznym zgłaszaniu niepokojących zachowań lekarzowi.

Należy zachować szczególną uwagę podczas leczenia pacjentów z depresją oraz myślami i próbami samobójczymi w przeszłości, których częstość występowania jest wyższa w przebiegu ch. Huntingtona.

AUSTEDO jest przeciwwskazane u pacjentów ze skłonnościami samobójczymi oraz z nieleczoną bądź nieadekwatnie leczoną depresją.

### Ostrzeżenia:

- wydłużenie odcinka QT: może powodować wydłużenie odcinka QT, unikać stosowania u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT z/bez arytmii;
- złośliwy zespół neuroleptyczny: przerwać leczenie, jeśli wystąpi;
- akatyzyja, niepokój, pobudzenie: Austedo może zwiększać ryzyko wystąpienia, obniżyć dawkę lub przerwać leczenie, jeśli wystąpi;
- parkinsonizm: Austedo może powodować parkinsonizm, obniżyć dawkę lub przerwać leczenie, jeśli wystąpi;
- uspokojenie polekowe, senność: może wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### Claassen 2017

Cel: porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa deutetrabenazyny (DTB) i tetrabenazyny (TBZ) w leczeniu choroby Huntingtona.

Metodyka: Do analizy włączono dwa badania III fazy: FIRST-HD [NCT01795859] dla DTB oraz TETRA-HD [NCT00219804] dla TBZ. Oba badania były 12-tygodniowymi próbami, w których skuteczność i bezpieczeństwo DTB lub TBZ porównywano do placebo. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o metodę Buchera oraz porównania z dostosowaniem. Analiza obejmowała zdarzenia niepożądane ogółem (lekkie, umiarkowane i ciężkie), poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia, które wystąpiły u  $\geq 10\%$  pacjentów oraz przerwanie terapii (ogółem i w wyniku AE).

Wyniki: Wykazano, że stosowanie DTB w porównaniu do TBZ wiązało się z istotnym statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń neuropsychiatrycznych: pobudzenia, akatyzyi, depresji/pobudzenia depresji, senności/ospałości, bezsenności oraz parkinsonizmu zarówno ( $p < 0.05$  dla każdego zdarzenia). W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, jednak DTB wykazała liczbową korzyść nad TBZ w przypadku większości AE (z wyjątkiem kaszlu i biegunki). Ponadto, leczenie DTB wiązało się ze znamienym statystycznie niższym ryzykiem redukcji dawki oraz wstrzymania leczenia.

Wnioski: Porównanie pośrednie wykazało, iż deutetrabenazyna ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niż tetrabenazyna w terapii choroby Huntingtona.

### Wnioski autorów badań:

- **FIRST-HD:** Stosowanie deutetrabenazyny w porównaniu do placebo poprawiało objawy ruchowe dla 12 tygodni leczenia u pacjentów z płasawicą w chorobie Huntingtona. Potrzeba dalszych badań, by oszacować długoterminowe korzyści i bezpieczeństwo.
- **ARC-HD:** Zmiana leczenia z tetrabenazyny na deutetrabenazynę dała korzystny profil bezpieczeństwa oraz skutkowało utrzymaniem kontroli nad płasawicą.
- **Classen 2017:** Porównanie pośrednie deutetrabenazyny z tetrabenazynę wykazało, że DTB ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa.



**Ograniczenia analizy klinicznej**

- Brak wysokiej jakości badań klinicznych porównujących DTB z aktywnym komparatorem, w tym z tetrabenazyną;
- Wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa DTB oparto o 1 badanie porównawcze do placebo (FIRST-HD) oraz 1 badanie jednoramienne (ARC-HD);

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem MZ przesłało dane dotyczące importu docelowego dla produktu Austedo (deutetrabenazinum) w chorobie Huntingtona w latach 2016-2018. Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano zgody na refundację produktu leczniczego Austedo ani innego produktu leczniczego w chorobie Huntingtona.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 aktualnie we wskazaniu choroba Huntingtona refundowane są następujące substancje czynne, dostępne na receptę: haloperidolum, olanzapinum i tetrabenazinum (nazwy handlowe produktów leczniczych przedstawiono w rozdziale „11.3.Technologie aktualnie refundowane we wskazaniu choroba Huntingtona”).

Ze względu na fakt, że tylko jeden produkt leczniczy (Tetmodis) finansowany jest tylko w chorobie Huntingtona, natomiast pozostałe produkty lecznicze zawierające substancje czynne haloperidolum i olanzapinum są refundowane też w innych wskazaniach, nie można było określić populacji ani kosztów związanych z refundacją olanzapiny i haloperidolu ww. wskazaniu.

Olanzapina poza chorobą Huntingtona refundowana jest we wskazaniach: „Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa”, natomiast haloperidolum finansowany jest we wskazaniu „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe” i „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji” (tj.: Dorośli: schizofrenia - leczenie objawów i zapobieganie ich nawrotowi; inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne; mania i hipomania; zaburzenia zachowania – agresja, nadmierna ruchliwość i skłonność do samouszkodzeń u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu; wspomagająco w krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowania gwałtownego i impulsywnego; oporna na leczenie czkawka; niepokój i pobudzenie u osób w podeszłym wieku; zespół Gillesa de la Tourette'a i tiki istotnie zaburzące funkcjonowanie; Dzieci: zaburzenia zachowania – zwłaszcza zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość; zespół Gillesa de la Tourette'a; schizofrenia dziecięca;).

Poniżej przedstawiono dane odnoszące się do tetrabenazinum (Tetmodis, tabl., 25 mg, 112 szt.), produktu leczniczego finansowanego w chorobie Huntingtona.

**Tabela 17. Informacje dotyczące refundacji produktu leczniczego refundowanego, zgodnie z Obwieszczeniem MZ, we wskazaniu choroba Huntingtona. Na podstawie publikowanych danych NFZ za 2017 r. i 2018 r. (komunikat DGL z dnia 05.07.2018 i komunikat DGL z dnia 25.06.2018)**

rok	Substancja czynna	Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji	Koszt NFZ za 1 opakowanie
2017	Tetrabenazinum	Tetmodis, tabl., 25 mg, 112 szt.	4 102,00	2 450 739,90	597,45
Styczeń-marzec 2018			1074,00	641 661,30	597,45

W latach 2017-2018 wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Tetmodis w ocenianym wskazaniu z perspektywy płatnika publicznego wyniosły 2, 450 mln PLN i 0,641 mln PLN odpowiednio w 2017 r. i 01-03.2018 r.

Zakładając średnią dzienną dawkę tetrabenazinum na poziomie 59,7 mg (na podstawie AWA nr: AOTM-OT-4350-13/2012) oraz zakładając że każdy pacjent jest leczony przez 365 dni w roku, możemy oszacować, że produktem leczniczym Tetmodis leczonych było 527 i 138 pacjentów odpowiednio w 2017 r. i 01-03.2018 r. Przyjmując alternatywną wartość (na podstawie danych WHO: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)) gdzie średnią dobową dawkę tetrabenazinum przyjęto na poziomie 100 mg, liczba pacjentów leczonych produktem leczniczym Tetmodis wyniesie 315 w 2017 r.

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

Na podstawie danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano średni koszt za 1 mg oraz średni koszt dobowej dawki substancji czynnej deutetrabenazinum. Dodatkowo na podstawie danych z komunikatów DGL, analogiczne oszacowania przeprowadzono dla produktu leczniczego Tetmodis. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Koszt ocenianych technologii– oszacowanie Agencji**

Produkt leczniczy	Substancja czynna	Koszt płatnika za 1 mg substancji czynnej	Koszt płatnika za dzienną dobową dawkę
Tetmodis, tabl., 25 mg, 112 szt.	Tetrabenazinum	0,21 PLN	12,74-21,33* PLN
Austedo, tabl., 9 mg, 60 szt.	Deutetrabenazinum	27,57 PLN***	827,22-1323,5** PLN

\*Dzienną dobową dawkę Tetmodis ustalono na poziomie 59,7 mg i 100 mg; \*\* Dzienną dobową dawkę Austedo ustalono na poziomie 15 mg i 24 mg x 2 dziennie, zgodnie z przyjętym schematem zamiany substancji czynnej z tetrabenazinum na deutetrabenazinum opisanym w rozdziale „4.1.Technologia oceniana – opis”, przyjęta dawka 59,7 mg tetrabenazinum odpowiada dawce 2x15 mg deutetrabenazinum, natomiast przyjęta dawka 100 mg tetrabenazinum odpowiada dawce 2x24 mg deutetrabenazinum;\*\*\* koszt opakowania Austedo, tabl., 9 mg, 60 szt. według danych MZ kształtuje się w granicach 14890,00 PLN.

Mając na uwadze brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, między innymi z powodu braku danych dotyczących populacji pacjentów z chorobą Huntingtona leczonych haloperidolum i olanzapinum, koszt refundacji produktu Austedo oszacowano w oparciu tylko i wyłącznie o populację pacjentów stosujących Tetmodis. Przyjęto, że produkt Austedo przejmie 50% (stanowisko KK w dziedzinie neurologii, dotyczyło odsetka osób stosujących Tetmodis, przed i po objęciu refundacją produktu Austedo) udziałów w populacji stosującej Tetmodis, czyli od 157 do 264 pacjentów zacznie stosować Austedo. Biorąc pod uwagę powyższe wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Austedo wyniosą od 47 505 718 PLN do 127 318 507 PLN.

**Tabela 19. Wydatki płatnika publicznego – oszacowanie Agencji**

Populacja pacjentów stosująca Austedo	Wydatki płatnika publicznego – wariant minimalny*	Wydatki płatnika publicznego – wariant maksymalny**
264	79 574 067 PLN	127 318 507 PLN
157	47 505 718 PLN	76 009 148 PLN

\*wariant minimalny bazuje na koszcie za DDD wynoszącym 827,22 PLN; \*\* wariant maksymalny bazuje na koszcie za DDD wynoszącym 1323,5 PLN;

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Pismem z dnia 17.05.2018 r., znak PLD.46434.2027.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: faks 30.05.2018, oryginał 04.06.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Austedo (deutetrabenazinum), tabletki à 9 mg

we wskazaniu: choroba Huntingtona.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.): „Lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.”

W toku prac nad opracowaniem pismem z dnia 20.06.2018 r. wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o informację dotyczącą ceny ww. produktu leczniczego. W odpowiedzi na zapytanie AOTMiT, pismem z dnia 06.07.2018 r. znak PLD.46434.3383.2018.AK Minister Zdrowia przekazał dane na temat szacunkowej ceny produktu leczniczego Austedo dla opakowania zawierającego 60 tabletek à 9 mg.

Produkt leczniczy Austedo nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

**Choroba Huntingtona** (inaczej **pląsawica Huntingtona**) to schorzenie ośrodkowego układu nerwowego dziedziczna w sposób autosomalny dominujący, charakteryzujące się występowaniem otępienia, zaburzeń osobowości i ruchów pląsawicznych.

Przebieg choroby jest powolny, postępujący. Dominują zaburzenia ruchowe, mogą także występować depresja i napady padaczkowe. Z czasem pojawiają się zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia snu. Chory staje się całkowicie uzależniony od otoczenia. Chorzy przeżywają 15-20 lat od początku choroby.

Według Prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz obecna liczba chorych na chorobę Huntingtona w Polsce to ok. 1 000.

### Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia u pacjentów z chorobą Huntingtona (HD), jednakże w żadnych wytycznych nie odniesiono się do stosowania deutetrabenazyny. W odnalezionych dokumentach opisywano stosowanie pierwotnej postaci wnioskowanej technologii – tetrabenazyny jako skutecznego preparatu zmniejszającego nasilenie pląsawicy - ruchów mimowolnych spotykanych u pacjentów z HD.

W tłumieniu pląsawicy w chorobie Huntingtona najczęściej stosowane i rekomendowane są preparaty należące do następujących klas leków

- neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, haloperidol, flufenazyna, sulpiryd;
- benzodiazepiny: clonazepam i diazepam;
- środki hamujące dopaminę, takie jak tetrabenazyna;

leki modulujące transmisję glutaminergiczną: amantadyna, riluzol.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia: **FIRST-HD** (Frank 2016) – badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Austedo; randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo deutetrabenazyny w porównaniu do placebo w chorobie Huntingtona oraz **ARC-HD** (Frank 2017)

– trwające wieloośrodkowe (13 ośrodków w USA i Australii) badanie jednoramienne III fazy, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności nagej zamiany terapii z tetrabenazyny na deutetrabenazynę u pacjentów z płasawicą w przebiegu choroby Huntingtona. Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono publikację **Classen 2017**, w której dokonano pośredniego porównania profili bezpieczeństwa deutetrabenazyny i tetrabenazyny.

#### FIRST-HD:

- Poprawa kontroli nad ruchami płasawicznymi w grupie DTB o 4.4 pkt., w grypie PLC o 1.9 pkt.: różnica między grupami była istotna statystycznie wyniosła - 2.5 pkt. (95% CI: -3.7; -1.3,  $p < 0.001$ );
- W zakresie drugorzędowych punktów końcowych istotną statystycznie różnicę na korzyść DTB uzyskano odnośnie raportowania sukcesu terapeutycznego mierzonych w skali PGIC oraz CGIC, funkcjonowania fizycznego mierzonych za pomocą SF-36 i sprawności ruchowej w skali UHDRS;
- Nie odnotowano znamienych różnic między grupami w teście równowagi Berga;
- Odnośnie bezpieczeństwa znamieną statystycznie różnicę odnotowano jedynie w zakresie zaburzeń połykania: w grupie DTB odnotowano poprawę o -1.2 pkt, a w grupie placebo pogorszenie parametru o 0.3 pkt (różnica między grupami -1.5 pkt, 95%CI: -2.7; -0.3,  $p = 0.02$ );
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie DTB należały: senność (11%), suchość w ustach, biegunka (po 9%) oraz nerwowość, bezsenność, zmęczenie (po 6.7%).

#### ARC-HD:

- W 8-tygodniowym badaniu pacjentów przechodzących z TBZ na DTB wykazano uzyskanie istotnej statystycznie poprawy kontroli nad płasawicą w 8 tyg. obserwacji względem wartości wyjściowej: zmiana o 2.1 pkt (SD=8.7,  $p < 0.001$ );
- Dla wyniku dotyczącego motoryki, istotną statystycznie poprawę uzyskano jedynie dla 1. tygodnia badania: zmiana o 2.1 pkt (SD=5.4,  $p = 0.02$ ); dla 4. oraz 8. tygodnia nie odnotowano istotnych różnic;
- Odnośnie bezpieczeństwa u 20 (54%) uczestników badania odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Nie raportowano zdarzeń, które pogorszyły kontrolę nad płasawicą;
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: senność (24%), upadek (11%) oraz zapalenie nosa i gardła (8%).

#### Classen 2017:

- Wykazano, że stosowanie DTB w porównaniu do TBZ wiązało się z istotnym statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia umiarkowanych do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń neuropsychiatrycznych: pobudzenia, akatyzi, depresji/pobudzenia depresji, senności/ospałości, bezsenności oraz parkinsonizmu zarówno ( $p < 0.05$  dla każdego zdarzenia).

### Koszty refundacji

Z informacji MZ przekazanych pismem z dnia 06.07.2018 r. znak PLD.46434.3383.2018.AK szacowany koszt opakowania Austedo 60 tabl. à 9 mg wynosi ~14 890,00 PLN.

Na podstawie danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oraz danych z komunikatu DGL, oszacowano średni koszt za 1 mg oraz średni koszt dobowej dawki substancji czynnych deutetrabenazinum (Austedo) i tetrabenazinum (Tetmodis). W oparciu o ww. źródła obliczono, iż koszt za 1 mg Tetmodis wynosi 0,21 PLN, a Austedo 27,57 PLN. Ponadto oszacowano koszt dziennej dawki obu leków: 12,74-21,33 PLN dla Tetmodis oraz 827,22-1323,5 PLN dla Austedo.

Mając na uwadze brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, koszt refundacji produktu Austedo oszacowano w oparciu wyłącznie o populację pacjentów stosujących Tetmodis. Przyjęto, że produkt Austedo przejmie 50% (stanowisko KK w dziedzinie neurologii) udziałów w populacji stosującej Tetmodis, czyli od 157 do 264 pacjentów zacznie stosować Austedo. Biorąc pod uwagę powyższe wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Austedo wyniosą od 47 505 718 PLN do 127 318 507 PLN

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

**Opinie ekspertów**

W toku prac nad raportem otrzymano odpowiedź od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz. Zgodnie z opinią, populacją, która najbardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii będą pacjenci z „wyraźnie nasilonymi zaburzeniami ruchowymi”. Agencja otrzymała także opinię przedstawiciela Stowarzyszenia Choroby Huntingtona – p. Danuty Lis, według której pacjenci najbardziej oczekują poprawy w zakresie: „Kontrolowanie płasawicy, redukcja ruchów mimowolnych, ograniczenie skutków ubocznych danego leku. Osiągnięcie zamierzonych efektów przy stosowaniu mniejszych dawek”.

## 10. Źródła

<b>Rekomendacje kliniczne i refundacyjne</b>	
<b>AAN 2012</b>	Armstrong J. M., Miyasaki J. M, Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology, <i>Neurology</i> 2012;79:597–603
<b>HDA 2009</b>	Huntington's Disease Association, A Guide to Huntington's Disease for General Practitioners and The Primary Health Care Team.
<b>HDAI 2010</b>	Huntington's Disease Association of Ireland, Physicians Guide to the Management of Huntington's Disease, 2 <sup>nd</sup> edition.
<b>HDSA 2011</b>	Nance M. et al, A Physicians Guide to the Management of Huntington's Disease, Huntington's Disease Society of America, 3 <sup>rd</sup> edition.
<b>HSC 2013</b>	Nance M. et al, A Physicians Guide to the Management of Huntington's Disease, Huntington's Disease Society of Canada, 3 <sup>rd</sup> edition.
<b>Badania kliniczne</b>	
<b>Frank 2016 (FIRST-HD)</b>	Frank S., Huntington Study Group, Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease. A Randomized Clinical Trial, <i>JAMA</i> July 5, 2016 Volume 316, Number 1.
<b>Frank 2017 (ARC-HD)</b>	Frank S. et al., Safety of Converting From Tetrabenazine to Deutetrabenazine for the Treatment of Chorea, <i>JAMA Neurology</i> Published online July 10, 2017, <i>JAMA Neurol.</i> doi:10.1001/jamaneurol.2017.1352.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Classen 2017</b>	Classen D. et al., Indirect tolerability comparison of Deutetrabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease, <i>Journal of Clinical Movement Disorders</i> (2017) 4:3.
<b>FDA Austedo</b>	Center For Drug Evaluation and Research, Application Number: 209885orig1s000, Labeling, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209885Orig1s000Lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209885Orig1s000Lbl.pdf</a>
<b>AWA Tetmodis</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Analiza weryfikacyjnaNr: AOTM-OT-4350-13/2012
<b>Rowland 2008</b>	Rowland L., <i>Neurologia Merritta Tom 1-3</i> , Elsevier Urban&Partner 2008
<b>Stępień 2014</b>	Stępień A., <i>Neurologia, Medical Tribune Polska</i> , 2014
<b>Szczeklik 2017</b>	Gajewski P., <i>Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna</i> 2017

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed. Ostatnie wyszukiwanie 05.06.2018 r.**

#15	Search (((("deutetrabenazine" [Supplementary Concept]) OR deutetrabenazine[Title/Abstract]) OR Austedo[Title/Abstract])) AND (((("Huntington Disease"[Mesh]) OR Huntington Disease[Title/Abstract]) OR Huntington Chorea[Title/Abstract]) OR Huntington*[Title/Abstract])	20
#14	Search (((("Huntington Disease"[Mesh]) OR Huntington Disease[Title/Abstract]) OR Huntington Chorea[Title/Abstract]) OR Huntington*[Title/Abstract])	17493
#13	Search Huntington*[Title/Abstract]	15998
#12	Search Huntington Chorea[Title/Abstract]	150
#11	Search Huntington Disease[Title/Abstract]	2574
#10	Search "Huntington Disease"[Mesh]	11053
#8	Search (("deutetrabenazine" [Supplementary Concept]) OR deutetrabenazine[Title/Abstract]) OR Austedo[Title/Abstract]	44
#7	Search Austedo[Title/Abstract]	4
#6	Search deutetrabenazine[Title/Abstract]	40
#5	Search "deutetrabenazine" [Supplementary Concept]	11

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE. Ostatnie wyszukiwanie 05.06.2018 r.**

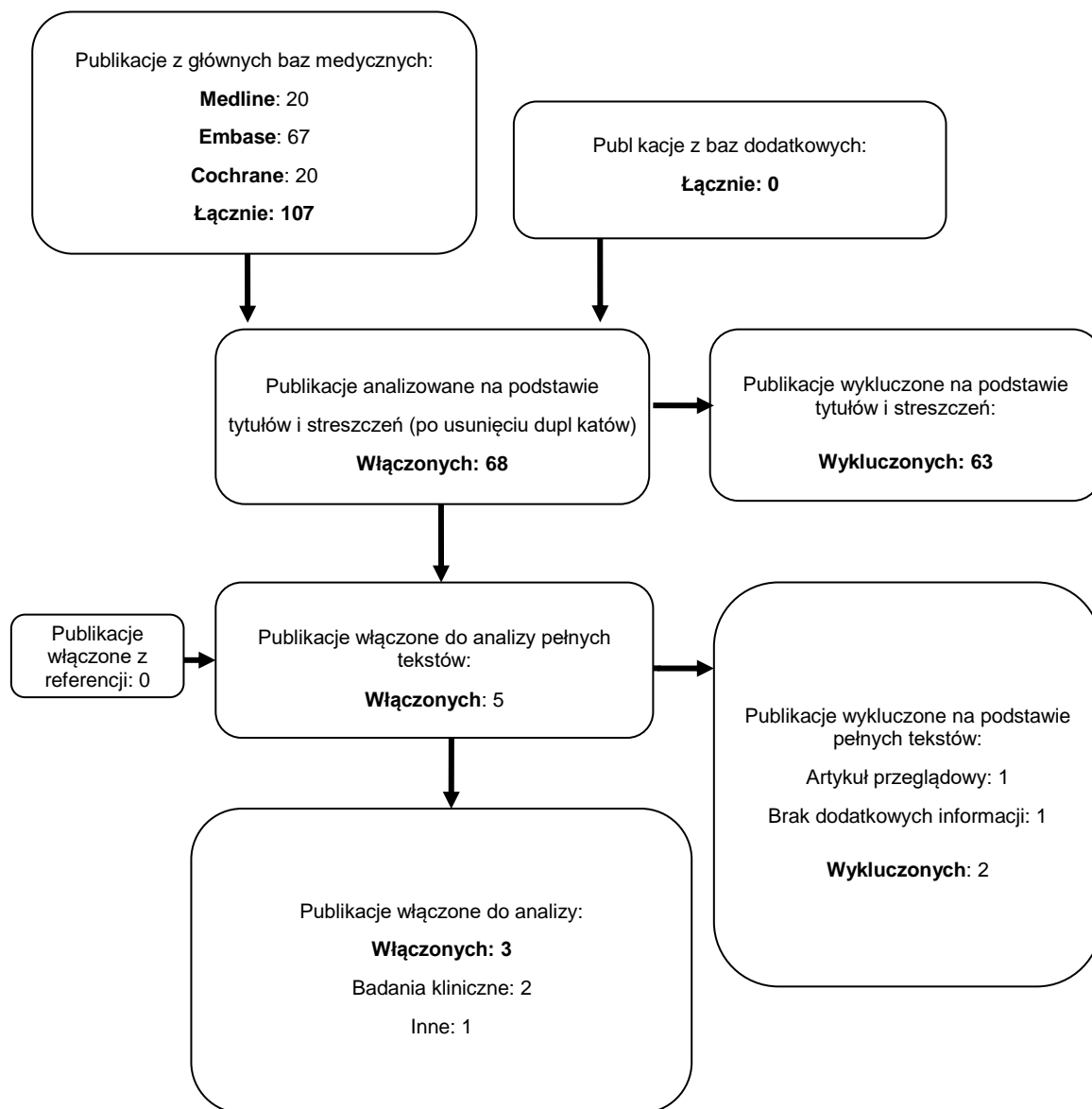
#1	exp deutetrabenazine/	132
#2	deutetrabenazine.ab,kw,ti.	85
#3	Austedo.ab,kw,ti.	3
#4	sd809.ab,kw,ti.	2
#5	1 or 2 or 3 or 4	141
#6	exp Huntington chorea/	24149
#7	Huntington chorea.ab,kw,ti.	154
#8	Huntington disease.ab,kw,ti.	3583
#9	"Huntington*".ab,kw,ti.	21661
#10	6 or 7 or 8 or 9	28170
#11	5 and 10	67

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 05.06.2018 r.**

#1	deutetrabenazine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#2	Austedo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	#1 or #2	35
#4	MeSH descriptor: [Huntington Disease] explode all trees	233
#5	"Huntington disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	347
#6	"Huntington chorea":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	162
#7	Huntington*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	553
#8	#4 or #5 or #6 or #7	553
#9	#3 and #8	20



## 11.2. Diagram Prisma



### 11.3. Technologie aktualnie refundowane we wskazaniu choroba Huntingtona

Tabela 23. Technologie aktualnie refundowane we wskazaniu: miastenia. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51)

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
<b>Haloperidolum</b>											
Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990077311	177.3, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania pozajelitowego	27,43	28,80	35,62	35,62	x	choroba Huntingtona	30%	10,69
Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412	177.1, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	2,28	2,39	3,34	3,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	1,00
Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist.po 20 szt.)	5909990104017	177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	4,16	4,37	5,52	3,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	2,83
Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990722617	177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperydol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	14,42	14,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	4,33

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but.po 10 ml	5909990969319	177.1, Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	4,32	4,54	5,49	3,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	3,15
<b>Olanzapinum</b>											
Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990806799	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	56,16	58,97	71,50	71,50	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Anzorin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990806751	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,08	29,48	38,01	38,01	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Egolanza, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990824106	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	79,92	83,92	96,45	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,44
Egolanza, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	5909990827343	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	158,76	166,70	183,23	183,23	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,97

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Egolanza, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990824076	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,21	41,17	49,70	46,61	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,29
Egolanza, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	5909991095666	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	79,38	83,35	95,88	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,87
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990711161	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	73,44	77,11	89,64	89,64	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990710454	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	34,56	36,29	44,82	44,82	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909991136475	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	79,92	83,92	96,45	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,44

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990697649	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	79,92	83,92	96,45	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,44
Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990697526	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,84	41,83	50,36	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,95
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909991136451	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,85	41,84	50,37	46,61	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,96
Olanzapina STADA, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990896745	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	64,80	68,04	80,57	80,57	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapina STADA, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990896738	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	32,40	34,02	42,55	42,55	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990793365	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	76,84	80,68	93,21	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990793389	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	76,84	80,68	93,21	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	5909991230593	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	279,50	293,48	313,04	313,04	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	10,45
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	98 tabl.	5909991230616	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	261,36	274,43	293,99	293,99	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	10,45
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990793341	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,27	38,08	46,61	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	98 szt.	5909991230586	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	139,75	146,74	162,30	162,30	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,23
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	98 tabl.	5909991230609	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	130,68	137,21	152,77	152,77	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,23
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990865956	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	41,04	43,09	55,62	55,62	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990865901	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,52	21,55	30,08	30,08	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990763467	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	80,46	84,48	97,01	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,00

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	5909990763443	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,96	41,96	50,49	46,61	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,08
Olanzapine Mylan, tabl. powl., 10 mg	98 szt.	5902020926870	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	211,68	222,26	241,82	241,82	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	10,45
Olanzaran, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990766901	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	63,72	66,91	79,44	79,44	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990767052	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	63,72	66,91	79,44	79,44	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzaran, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990766895	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,86	33,45	41,98	41,98	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20



Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990637218	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	73,76	77,45	89,98	89,98	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991230456	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	62,64	65,77	78,30	78,30	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991281038	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	58,32	61,24	73,77	73,77	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991280918	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	29,16	30,62	39,15	39,15	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991225797	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,32	32,89	41,42	41,42	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990637126	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	34,67	36,40	44,93	44,93	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990782246	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	76,84	80,68	93,21	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990782239	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,15	37,96	46,49	46,49	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990782260	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	76,84	80,68	93,21	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990782253	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,15	37,96	46,49	46,49	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olpinat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990781805	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	75,45	79,22	91,75	91,75	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Olpinat, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990781782	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,72	39,61	48,14	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	4,73
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	112 szt.	5909991231910	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	319,68	335,66	356,23	356,23	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,95
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990335367	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	83,00	87,15	99,68	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	9,67
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422241	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	84,24	88,45	101,27	99,87	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	4,60

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	56 tabl. (8 blist.po 7)	5909990335374	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	157,25	165,11	181,64	181,64	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,97
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422258	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	168,48	176,90	193,72	193,72	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,40
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909991066000	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	268,92	282,37	301,35	299,60	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,35
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	112 szt.	5909991231927	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	159,84	167,83	184,36	184,36	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,97
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990335343	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	40,50	42,53	51,06	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,65

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422265	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	42,12	44,23	53,05	49,93	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,32
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	56 tabl. (8 blist.po 7)	5909990335350	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	78,62	82,55	95,09	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,08
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422272	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	84,24	88,45	101,27	99,87	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	4,60
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909991065942	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	133,00	139,65	154,63	149,80	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	9,63
Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990640287	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	84,78	89,02	101,55	93,21	Schizofrenia	choroba Huntingtona	ryczałt	11,54

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990704866	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	73,44	77,11	89,64	89,64	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990704750	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,72	38,56	47,09	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,68
Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	5903792743061	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	49,68	52,16	64,69	64,69	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990069866	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	82,08	86,18	98,71	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	8,70
Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991081911	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	82,08	86,18	98,71	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	8,70

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5901878600123	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	70,20	73,71	86,24	86,24	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl., 10 mg	35 szt.	5909990069347	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	100,44	105,46	119,00	116,51	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,22
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	35 szt.	5909990069873	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	100,44	105,46	119,00	116,51	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,22
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	5909990069897	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	200,88	210,92	228,46	228,46	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,47
Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	5909990069361	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	200,88	210,92	228,46	228,46	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,47

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990069705	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	41,04	43,09	51,62	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	8,21
Zalasta, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991081812	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	41,04	43,09	51,62	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	8,21
Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	5903792743078	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	24,84	26,08	34,61	34,61	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	35 szt.	5909990069736	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	50,22	52,73	62,27	58,26	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,21
Zalasta, tabl., 5 mg	35 szt.	5909990069279	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	50,22	52,73	62,27	58,26	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	7,21



Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	5909990069293	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	100,44	105,46	119,00	116,5 1	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,22
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	5909990069750	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	100,44	105,46	119,00	116,5 1	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,22
Zolafren, tabl. powl., 10 mg	120 szt.	5906414000610	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	339,42	356,39	377,53	377,5 3	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	12,80
Zolafren, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990917013	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	91,11	95,67	108,49	99,87	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,82
Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909991064716	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	91,11	95,67	108,49	99,87	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,82

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909991191184	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	273,35	287,02	306,00	299,60	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	16,00
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	120 szt.	5906414000603	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	169,71	178,20	195,02	195,02	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,40
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	5909990916917	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	45,55	47,83	56,65	49,93	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	9,92
Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909991064518	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	45,55	47,83	56,65	49,93	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	9,92
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909991191177	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	136,67	143,50	158,48	149,80	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	13,48

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zolafren, kaps. twarde, 7.5 mg	30 szt.	5909991064617	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	68,33	71,75	82,74	74,90	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,04
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	112 szt.	5906414000696	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	316,80	332,64	353,21	353,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,95
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990775682	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	85,04	89,29	101,82	93,21	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	11,81
Zolafren-swift, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909991347390	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	70,74	74,28	86,81	86,81	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	5906414000665	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	239,76	251,75	270,30	270,30	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	8,96

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	112 szt.	5906414000658	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	158,39	166,31	182,84	182,84	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,97
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990775675	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	42,52	44,65	53,18	46,61	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	9,77
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	84 szt.	5906414000641	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	119,88	125,87	140,42	139,82	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	5,08
Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (5 blist.po 6 szt.)	5909991097011	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	82,56	86,69	99,51	99,51	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5903060609709	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	247,85	260,24	279,22	279,22	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	9,60

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (5 blist.po 6 szt.)	5909991096816	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	39,20	41,16	49,98	49,93	<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,25
Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5903060609693	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	121,19	127,25	142,23	142,23	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	4,80
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990892129	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	77,72	81,61	94,13	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	4,12
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	5909990892143	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	162,00	170,10	186,63	186,42	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,18
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990892082	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	36,89	38,73	47,26	46,61	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,85

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	56 szt.	5909990892105	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	79,92	83,92	96,45	93,21	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	6,44
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990914647	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	63,18	66,34	78,87	78,87	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990914630	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	31,32	32,89	41,42	41,42	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
<b>Tetrabenazinum</b>											
Tetmodis, tabl., 25 mg	112 szt.	5909990805594	238.0, Inne leki działające na układ nerwowy - tetrabenazyne	546,48	573,80	600,65	600,65	Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona		ryczałt	3,20