

## **Rekomendacja nr 88/2020**

**z dnia 30 listopada 2020 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym  
uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette’a, zespół Tourette’a  
ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości  
psychoruchowej z deficytem uwagi**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu:

- zespół Tourette’a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu:

- zespół Tourette’a.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: zespół Tourette’a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu zespół Tourette’a.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, do której włączono 3 badania kliniczne z randomizacją (Murphy 2017 w populacji pacjentów z zespołem Tourette’a i ADHD, Cummings 2002 w populacji pacjentów z łagodną postacią zespołu Tourette’a i cechami ADHD, Scahill 2001 w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi), w których guanfacynę (GUA) porównywano z placebo (PLC), a także 1 badanie jednoramienne (Boon-yasidhi 2005) w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z zespołem Tourette’a.

Należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano badań, w których populację stosującą guanfacynę stanowiliby wyłącznie pacjenci z zespołem Tourette'a.

Należy mieć na względzie, że odnalezione dowody potwierdzają istotne statystycznie różnice na korzyść GUA vs PLC (badanie Scahill 2001) i dotyczą one oceny w skali ADHD RS, CGI-I: GUA oraz YGTSS (wynik na granicy istotności statystycznej). W dwóch pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego zmiany nasilenia tików (tj. wyników w skali YGTSS).

Ponadto, odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają guanfacynę, obok innych leków z grupy agonistów  $\alpha$ -adrenergicznych, tj. klonidyny, jako leki do leczenia tików/zespołu Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, wskazana cena leku oraz mała liczba wniosków o refundację we wnioskowanym wskazaniu nie powinny przekładać się na istotne obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Mając na uwadze powyższe za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii w populacji pacjentów z zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

#### Zespół Tourette'a

Zespół Tourette'a / Gillesa de la Tourette'a charakteryzuje się różnorodnymi tikami (gwałtownie powtarzanymi mimowolnymi ruchami, takimi jak grymasowanie lub mruganie), które poprzedzają tiki wokalne, kaprolalię, echolalię i echopraksję. Objawy pojawiają się zwykle przed 16 rokiem życia. Zespołowi często towarzyszą: zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi, trudności w nauce oraz zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. W jednym z badań stwierdzono uogólnione tiki (obejmujące całe ciało) u 64% pacjentów; kaprolalię u 50%, objawy obsesyjno-kompulsywne u 63%, a zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi u 17% pacjentów (Wright 2008).

Według „Standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży” Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych z 2013 roku, do rozpoznania zespołu Tourette'a konieczne jest spełnienie następujących warunków: początek choroby przed 18 rokiem życia, brak przerw wolnych od tików trwających dłużej niż 3 miesiące oraz występowanie tików głosowych i ruchowych (Steinborn 2013).

Częstość występowania zespołu Tourette'a w wieku szkolnym podawana jest na poziomie 0,6%. Według największych badań, rozpowszechnianie zespołu Tourette'a wynosi 4,3/10 000 osób w wieku 16-17 lat. Tiki występują częściej u chłopców niż u dziewcząt, częste są tiki rodzinne (Steinborn 2013).

Polskie wytyczne na temat leczenia tików i zespołu Tourette'a z 2018 roku podają podobne dane – w populacji dziecięcej częstość występowania zespołu Tourette'a określona na podstawie badania osób między 5. a 18. rokiem życia wynosi około 0,8%, przewlekłych tików ruchowych – 1,65%,

przewlekłych tików głosowych — 0,69%, a tików przemijających — 2,99%. W populacji polskiej określono chorobowość zespołu Tourette'a na 0,6% wśród dzieci w wieku 12–15 lat. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5. a 18. rokiem życia. Tiki u osób dorosłych występują znacznie rzadziej i dotyczą 0,08% populacji w tej grupie wiekowej. Częstość występowania zespołu Tourette'a u osób powyżej 18. roku życia szacuje się na 0,05%, czyli występuje 15–20 razy rzadziej niż u dzieci (Janik 2018).

Rokowanie w tikach zależy od: wieku dziecka, czasu i sposobu postępowania terapeutycznego, rodzaju tików oraz zdolności rodziców lub opiekunów do współpracy. Tików łagodnych nie powinno się leczyć farmakologicznie zbyt wcześnie, ponieważ zaburza to możliwość samoistnych remisji. W tikach przewlekłych stosowane są: terapia behawioralna, psychoterapia indywidualna, grupowa, poradnictwo dla rodzin i nauczycieli oraz farmakoterapia. Decyzja o podjęciu farmakoterapii powinna być podjęta rozważnie, po analizie ciężkości tików, trudności w funkcjonowaniu, towarzyszących zaburzeń emocjonalnych i psychicznych. (Steinborn 2013)

### Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD)

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez) charakteryzuje się wyraźnie nadmierną aktywnością (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu) i wyraźnym zaburzeniem uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywnością (brak samokontroli, nieprzewidywalne zachowania, brak cierpliwości, ciągle przerywanie wypowiedzi innym osobom, trudności w strukturyzacji zabaw i zadań poznawczych). Zaburzenia hiperkinetyczne występują w ciągu pierwszych pięciu lat życia. Dzieci hiperkinetyczne często wykazują dodatkowe specyficzne opóźnienie rozwoju ruchowego i rozwoju mowy.

Patogeneza zespołu nie jest jeszcze w pełni poznana. Przyjmuje się, że powstawaniu zespołu bierze udział ośrodkowe zaburzenie regulacji w obrębie układu limbicznego. Chociaż niektóre dzieci ujawniają w wywiadzie prenatalne, około- lub poporodowe czynniki ryzyka, często nie można zobiiektywizować określonego uszkodzenia mózgowego. Założenie, że alergeny pokarmowe mogą wyzwać zaburzenie jest sporne. Starannie należy uwzględnić czynniki związane z otoczeniem (rodzina, szkoła), ponieważ między nimi a podstawowymi zaburzeniami hiperkinetycznymi zachodzi ściśle wzajemne oddziaływanie.

Rzeczony zespół hiperkinetyczny wynosi 3-10%. Jedno z najczęściej występujących zaburzeń w psychiatrii dziecięcej. Znacznie częściej dotyka chłopców niż dziewczynki. Szacuje się, że w Polsce na ADHD choruje około 139-371 tys. osób w wieku 6-17 lat.

Główne objawy (deficyt uwagi, nadmierna aktywność i impulsywność) cechują się dużą trwałością i mogą utrzymać się do wieku dorosłego. Rokowanie zależy w znacznej mierze od współpracy między terapeutą, dzieckiem, rodziną i szkołą.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenionym wskazaniu można stosować klonidynę, lek z grupy alfa2-agonistów, do której należy także oceniana guanfacyna .

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2020.88), obecnie ze środków publicznych finansowane są leki zawierające substancje czynne:

- atomoksetyna we wskazaniu: nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe

lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6 roku życia oraz u młodzieży.

- aripirazolum, risperidonum, sulpiridum, topiramatum i ziprasidonum we wskazaniu pozarejestracyjnym: zespół Tourette'a.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne alternatywną opcję terapeutyczną stanowić może klonidyna. Jest to lek zarejestrowany w Polsce we wskazaniu „nadciśnienie tętnicze pierwotne i wtórne wszystkich stopni ciężkości” (produkt leczniczy Iporel), zatem stanowi on potencjalny komparator we wskazaniu off-label.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Guanfacyna jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego  $\alpha$ 2A, wykazującym 15-20-krotnie wyższe powinowactwo do tego podtypu receptora niż do podtypów  $\alpha$ 2B i  $\alpha$ 2C. Guanfacyna jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony. Badania przedkliniczne wskazują, że guanfacyna moduluje przepływ sygnałów w obrębie kory przedczołowej i jąder podstawy, na drodze bezpośredniej modyfikacji transmisji synaptycznej noradrenaliny na receptorach  $\alpha$ 2A adrenergicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Intuniv (guanfacyna) wskazanie rejestracyjne stanowi leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*; ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne. Produkt Intuniv może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

Wskazany produkt może być sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Oceniane wskazanie tj. zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi jedynie w części dotyczącej współtowarzyszącemu ADHD odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu leku Intuniv.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania RCT, w których porównywano guanfacynę (GUA) z placebo (PLC):

- Murphy 2017 – badanie wieloośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w populacji pacjentów z zespołem Tourette’a i ADHD (ADHD w 50% pacjentów w grupie GUA). Typ hipotezy: brak informacji. Okres obserwacji: 8 tyg. Liczba pacjentów Grupa GUA: N=16, Grupa PLC: N=18.
- Cummings 2002 – badanie jednośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w populacji pacjentów z łagodną postacią zespołu Tourette’a i cechami ADHD. Typ hipotezy: brak informacji. Okres obserwacji: 4 tyg. Liczba pacjentów Grupa GUA: N=12, Grupa PLC: N=12.
- Scahill 2001 – badanie jednośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z zespołem Tourette’a. Okres obserwacji: 8 tyg. Liczba pacjentów Grupa GUA: N=17, Grupa PLC: N=17.

oraz 1 badanie jednoramiennie:

- Boon-yasidhi 2005 – otwarte, jednośrodkowe przeprowadzone w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z zespołem Tourette’a. Typ hipotezy: brak informacji. Okres obserwacji: 4 tyg. Liczba pacjentów: N=25. (w tym 20 pacjentów miało zespół Tourette’a, pozostali inne zaburzenia tikowe, u wszystkich pacjentów zdiagnozowano ADHD) Pacjenci włączeni badania stanowili grupę nie odpowiadającą na placebo (13), lub nie wyrazili zgody (8) lub nie spełniali warunków włączenia (4) do ww. badania randomizowanego z kontrolą placebo Scahill 2001.

W badaniach uwzględnionych w analizie zastosowano m.in. następujące skale pomiarowe:

- Ocena w skali YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). Ocena nasilenia tików. Punktacja wynosi od 0 do 25 pkt. w przypadku tików ruchowych, od 0 do 25 pkt. w przypadku tików głosowych, od 0 do 50 pkt. dla wyniku całkowitego oraz od 0 do 5-pkt. dla upośledzenia.
- Ocena w skali CGI-IS (Clinical Global Impressions-Improvement Scale). 7-punktowa skala nasilenia objawów, oceny: 1 (bardzo duża poprawa), 2 (duża poprawa), 3 (mała poprawa), 4 (brak zmian), 5 (nieznacznie gorsza), 6 (dużo gorsza) lub 7 (najgorsza). Pozytywna zmiana to punkty 1 lub 2, wszystkie pozostałe uznaje się za negatywną odpowiedź.
- Ocena tików wg TSSR (Tic Symptom Self-Report). Ocena nasilenia tików, obejmuje 20 tików ruchowych i 10 tików głosowych, każdy oceniany w skali od 0 do 3
- Ocena w skali CY-BOCS (Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale). 10-pozycyjna skala oceniająca nasilenie zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. Wynik przyjmuje wartości od 0 do 40 pkt. (wyższy wynik to większe nasilenie).
- Ocena w skali ROARS (Rage Outbursts and Anger Rating Scale). 3-pozycyjna skala, oceniająca ilościowe nasilenie wybuchów agresji. Elementy oceniane są od 0 do 3 pkt. pod względem częstotliwości, intensywności i czasu trwania, następnie punkty są sumowane.
- Ocena w skali ADHD RS (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale). 18-pozycyjna skala, odnosząca się do klasyfikacji DSM-IV. Suma 9 elementów związanych z brakiem uwagi i 9 elementów dot. hiperaktywności/impulsywności (każdy oceniony na skali 0-3).
- Ocena w skali DBRS (Disruptive Behavior Rating Scale). 8-pozycyjna skala zaburzeń opozycyjno-buntowniczych (punktacja od 0 do 3). Wyniki  $\geq 12$  uznaje się za klinicznie istotne.
- Ocena w skali PUTS (Premonitory Urge for Tics Scale). 10-pozycyjna skala oceniająca sygnały ostrzegawcze u pacjentów z tikami.
- Ocena w skali BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function). Skala oceniająca funkcje wykonawcze.

- Test DS (Digit Span). Skala oceniająca uwagę oraz pamięć operacyjną.
- Test SOPT (Self-ordered Pointing Test). Skala oceniająca bodźce.
- Ocena w skali BASC (Behavior Assessment System for Children). Skala oceny zachowania.
- Test TOL (Tower of London). Test do oceny koordynacji wzrokowo-ruchowej.
- Test LWF (Letter-Word Fluency). Test płynności literowo-słownej.
- Test TOVA (Tests of Variables of Attention). Test zmienności uwagi.
- Skala oceny ADHD – wg DSM-IV - 18-pozycyjna miara nieuwagi i objawów nadpobudliwości / impulsywności. Każda pozycja była oceniana przez nauczyciela dziecka od 0 do 3 (0 = nigdy [lub rzadko], 1 = czasami, 2 = często i 3 = bardzo często). Skala daje trzy wyniki: wynik nieuwagi, wynik nadpobudliwości / impulsywności (zakres = 0–27 dla każdego) oraz wynik całkowity (zakres = 0–54). Malejący wynik oznacza poprawę.
- Parent Connors Questionnaire hyperactivity index score – 10-pozycyjna skala oceny przez rodzica, każda pozycja oceniana w skali 0 do 3, zakres punktowy 0-30. Malejący wynik oznacza poprawę.
- Continuous Performance Test score – test przeprowadzany i punktowany komputerowo, ocenia długotrwałe skupienie uwagi wzrokowej i hamowanie reakcje ruchowej. Test trwa około 15 minut i dostarcza miary popełnionych błędów prowizji (ang. *comissions errors*), oraz błędów przeoczenia (ang. *omissions errors*) i czasu reakcji. Malejący wynik częstości popełnianych błędów oznacza poprawę.

#### Skuteczność

##### Murphy 2017

###### I-rzędowy punkt końcowy

W grupie guanfacyny średni wynik całkowity YGTSS obniżył się z 26,25 +/- 6,61 do 23,56 +/- 6,42 [t(15)=1,84, wielkość efektu = 0,35] po 8 tygodniach leczenia.

W grupie placebo wykazano podobną redukcję średniego wyniku całkowitego YGTSS od wartości wyjściowej (27,67 +/- 8,7 do 24,72 +/- 10,54 [t(17)=1,83, wielkość efektu = 0,38]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między dwiema grupami pod względem średniej zmiany całkowitych wyników YGTSS przy użyciu wszystkich trzech punktów czasowych w modelu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie średniej zmiany całkowitego wyniku w ocenie tików ruchowych lub całkowitego wyniku w ocenie tików głosowych w skali YGTSS.

###### Główne II-rzędowe punkty końcowe

Pod koniec 8. tygodnia nastąpił istotny statystycznie spadek częstości występowania TSSR ocenianego przez rodziców w grupie guanfacyny z 26,94 +/- 22,83 na początku badania do 15,87 +/- 14,13 w punkcie końcowym [t (14)=3,14, wskazano wartość parametru p-value p=0,007, wielkość efektu = 0,55].

Zmniejszenie wyniku całkowitego TSSR w grupie placebo nie było istotne statystycznie [24,65 +/- 16,94 vs 23,53 +/- 18,82, t (15)=0,61, wielkość efektu = 0,06].

Analiza regresji z wykorzystaniem wszystkich trzech punktów czasowych (początek badania, tydzień 4. i tydzień 8.) nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupami. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku pozytywnych odpowiedzi w skali CGI-I między grupą guanfacyny i placebo (19% [3/16] vs. 22% [4/18]).

###### Badania eksploracyjne

Istotne zmniejszenie średniego wyniku ADHD RS zaobserwowano w grupie guanfacyny [19,69 +/- 12,29 do 15,38 +/- 11,79,  $t(15)=2,35$ , wskazano wartość parametru p-value  $p=0,03$ , wielkość efektu = 0,33].

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie redukcji w grupie placebo [17,50 +/- 13,65 do 15,00 +/- 14,00,  $t(17) = 1,69$ , wielkość efektu = 0,19].

Różnica w średnim zmniejszeniu wyniku ADHD RS również nie różniła się istotnie statystycznie między grupami w czasie [ $F(1, 27) = 1,72$ ].

Wśród dzieci, u których zdiagnozowano ADHD ( $n=12$ ), nie zaobserwowano statystycznie istotnej zmiany całkowitego wyniku YGTSS w żadnej z grup. Jednocześnie zaobserwowano zmianę całkowitego wyniku YGTSS na poziomie średnio 2 punktów po 8 tygodniach w obu grupach.

Nie zaobserwowano żadnych innych istotnych zmian w czasie w skalach PUTS, CY-BOCS, DBRS lub ROARS zarówno w grupach jak i między grupami.

#### Cummings 2002

##### Nasilenie tików

Nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy po leczeniu guanfacyną w nasileniu tików w żadnej ze skal YGTSS dla 4-tygodniowego badania.

##### Testy i skale neuropsychologiczne

Terapia guanfacyną przyniosła statystycznie istotną poprawę (wskazano wartość parametru p-value  $p < 0,01$ ) tylko w jednej skali oceny zachowania, BRIEF Metacognition Index (MCI).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy w przypadku guanfacyny w żadnym z pomiarów opartych na wynikach.

W przypadku testów LWF i TOL zaobserwowano gorsze wyniki w grupie dzieci przyjmujących guanfacynę w porównaniu do dzieci przyjmujące placebo.

#### Scahill 2001

Po 8 tygodniach leczenia dokonano oceny nasilenia objawów przez nauczyciela za pomocą ADHD Rating Scale. Grupa leczona guanfacyną wykazała poprawę całkowitego wyniku o 37% w porównaniu z 8% poprawy w grupie placebo (wskazano wartość parametru p-value,  $p < 0,001$ ).

W ocenie objawów ADHD dokonywanej przez klinicystę (*Clinical Global Impression global improvement scale*) 9/17 pacjentów w grupie guanfacyny miało bardzo dużą lub znaczną poprawę, w porównaniu do grupy placebo w której u żadnego pacjenta nie raportowano takiej poprawy (wskazano wartość parametru p-value,  $p < 0,001$ ).

W kwestionariuszu oceny dokonywanej przez rodziców (*Parent Conners Questionnaire*) nie odnotowano istotnej różnicy między grupami w stosunku do wartości początkowych, raportowano poprawę o 27% w grupie guanfacyny oraz 21% w grupie placebo.

Stosowanie guanfacyny związane było z istotną poprawą o 22% (spadek ilości popełnianych błędów prowizji) i 17% (spadek ilości popełnianych błędów przeoczenia) w badaniu Continuous Performance Test, w porównaniu do grupy placebo gdzie odnotowano wzrost ilości popełnianych błędów odpowiednio o 29% oraz 31% (wskazano wartość parametru p-value, odpowiednio  $p = 0,01$  oraz  $p = 0,04$ ).

W teście YGTSS oceniającym natężenie występowania tików, w grupie guanfacyny obserwowano 31% spadek w całkowitym wyniku, w grupie placebo nie obserwowano zmiany w punktacji (0%, różnica na granicy istotności statystycznej,  $p = 0,05$ ).

#### Boon-yasidhi 2005

We wszystkich analizowanych parametrach wykazano istotną statystycznie poprawę w stosunku do wartości początkowych tj.: w nadpobudliwości ocenianej przez rodziców (średnia poprawa o 27%, wskazano wartość parametru p-value  $p < 0,001$ ), nadpobudliwości/impulsywności oraz nieuwadze w ocenie nauczyciela (średnia poprawa całkowitej punktacji o 32%, wskazano wartość parametru p-value  $p < 0,001$ ), a także w ocenie pomiarów aktualnego nasilenia tików (średnie poprawa o 39%, wskazano wartość parametru p-value  $p < 0,001$ ).

### *Bezpieczeństwo*

#### Murphy 2017

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie (GUA – 88%, PLC – 17%), senność (GUA – 75%, PLC – 17%), suchość w ustach (GUA – 63%, PLA - 22%), ból głowy (GUA – 63%, PLC – 11%), drażliwość (GUA – 56%, PLC – 6%), ból brzucha (GUA – 50%, PLC – 11%) i zmniejszony apetyt (GUA – 50%, PLC – 17%) - wszystkie występujące przynajmniej u 50% pacjentów leczonych guanfacyną. Dolegliwości te występowały najczęściej w pierwszych 4 tygodniach leczenia podczas fazy dostosowania dawki.

Jeden pacjent w grupie guanfacyny wycofał się wcześniej z badania z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci obniżonego nastroju.

Wykryto łagodne, nieistotne klinicznie nieprawidłowości w EKG u 6 pacjentów na początku badania (n=2 w grupie GUA, n=4 w grupie PLC) i u 3 pacjentów w grupie GUA w 8. tygodniu. Jeden pacjent, losowo przydzielony do guanfacyny, miał graniczne wydłużenie odstępu QTc o 454 ms przy badaniu przesiewowym i 457 ms w 8 tygodniu (nieistotne klinicznie, wg oceny kardiologa). Drugi pacjent, przydzielony losowo do grupy placebo miał wydłużenie odstępu QTc o 455 ms w 8. tygodniu (w porównaniu z 420 ms na początku badania), ale nie został uznany przez kardiologa za klinicznie istotny. Siedmiu pacjentów miało co najmniej jedną wizytę w związku ze spadkiem rozkurczowego ciśnienia krwi o >10 punktów (mmHg) w grupie guanfacyny w porównaniu z pięcioma w grupie placebo ( $p=0,5$ ).

#### Cummings 2002

W grupie guanfacyny do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i ich rodziny należały: ból głowy, objawy grypopodobne i zmęczenie (n=1), zmęczenie/senność (n=1) i koszmary nocne (n=1). Dwóch z 12 pacjentów przyjmujących guanfacynę zakończyło badanie na dawce 0,5/1 mg zamiast docelowej 1 mg/1 mg z powodu łagodnego zmęczenia i senności.

#### Scahill 2001

W badaniu nie obserwowano poważnych efektów ubocznych. Nie odnotowano zmian w parametrach laboratoryjnych i żaden z pacjentów nie wykazał klinicznie znaczącej zmiany w przewodzeniu sercowym. Jeden pacjent zrezygnował z badania z powodu sedacji, sześciu innych zgłaszało wystąpienie łagodnej sedacji. Innymi zgłaszanymi efektami były: przebudzenia nocne w fazie zwiększania dawki (3 pacj.), suchość w ustach (4 pacj.), zaparcia (2 pacj.), poranny brak apetytu (2 pacj.). Żadne z zgłaszanych działań nie występowało istotnie częściej w grupie guanfacyny niż grupie placebo. Nie raportowano istotnych zmian w wadze na końcu badania w porównaniu do wartości początkowych ani istotnej różnic między grupami.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w pomiarach ciśnienia i tętna. W analizie indywidualnych pacjentów odnotowano spadek w ciśnieniu o jedno odchylenie standardowe podczas jednej wizyty u sześciu pacjentów z grupy guanfacyny i dwóch pacjentów z grupy placebo (różnica nieistotna statystycznie), żaden pacjent nie wykazał obniżenia ciśnienia krwi podczas więcej niż jednej wizyty.

#### Boon-vasidhi 2005

Z powodu skutków ubocznych jeden pacjent zrezygnował z leczenia (z powodu sedacji). Co najmniej jedno działanie uboczne raportowano u 12/25 pacjentów, należały do nich ból głowy (4 pacjentów),



ból brzucha (4 pacjentów), zmęczenie (3 pacjentów), drażliwość (3 pacjentów), problemy ze snem (3 pacjentów), zwroty głowy (3 pacjentów). Autorzy opisują, że działania niepożądane były na ogół łagodne i kontrolowalne przez zmniejszenie dawki lub ustępowały samoistnie. Spadek ciśnienia zidentyfikowano u 5/23 pacjentów, w tym u jednego o jedno odchylenie standardowe (10 mm Hg). Spadek dotyczył ciśnienia skurczowego i u wszystkich pacjent wystąpił podczas jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

W ChPL Intuniv, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4mg) wskazano, że do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych najczęściej należą: senność (40,6%), ból głowy (27,4%), zmęczenie (18,1%), ból w nadbrzuszu (12,0%) i sedacja (10,2%). Do często zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należą: niedociśnienie tętnicze (3,2%), zwiększenie masy ciała (2,9%), bradykardia (1,5%) oraz omdlenia (niezbyt często) (0,7%). Działania niepożądane, takie jak senność i sedacja mogą wystąpić szczególnie na początku leczenia.

Zgodnie z ChPL Intuniv po zaprzestaniu stosowania leku może wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna. Dodatkowo u dzieci i młodzieży otrzymujących produkt Intuniv może wzrastać wartość wskaźnika BMI. Ponadto, należy zachować szczególną ostrożność przy ordynacji guanfacyny pacjentom z wydłużeniem odstępu QTc i czynnikami ryzyka torsade de pointes w wywiadzie lub pacjentom, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących guanfacynę z aktywnym komparatorem. Odnalezione badania RCT dotyczyły porównania GUA względem placebo,
- nie odnaleziono badań, w których populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z zespołem Tourette'a,
- w badaniu Murphy 2017 nieznany odsetek pacjentów z z. Tourette'a, badano grupę pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami tikowymi, do których zaliczono z. Tourette'a. Pacjenci z ADHD stanowili 50% populacji w grupie GUA i 22% w grupie PLC,
- brak jest informacji we wszystkich badaniach czy stosowano preparat Intuniv XR,
- krótki czas leczenia w badaniach, maksymalnie 8 tygodni,
- brak szczegółowej charakterystyki skal wykorzystanych w badaniu Cummings 2002,
- brak w przypadku większości analizowanych punktów końcowych informacji dotyczących zmian w wynikach, które można uznać za klinicznie istotne
- nie odnaleziono badań oceniających długoterminową skuteczność praktyczną.

Reasumując, powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z danych dotyczących refundacji leku Intuniv, przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że:

- w 2018 r. zrefundowano 6 opakowań 1 mg na kwotę 2 400 zł netto i 12 opakowań 2 mg na kwotę 4 800 zł netto we wskazaniu zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi dla 13-letniego pacjenta.
- w 2019 r. wnioskowano o 7 opakowań 2 mg na łączną kwotę refundacji 2 800 zł netto dla pacjenta 16-letniego we wskazaniu zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (wniosek ma status w toku).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji docelowej, u której miałby być stosowany wnioskowany lek, odstąpiono od oszacowań wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego wskazania opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat:

- American Academy of Neurology AAN 2019 (USA) poparte przez Child Neurology Society ChNS I European Academy of Neurology EAN 2018 (Europa);
- Janik 2018 (Polska).

Podsumowując, obie wytyczne – amerykańska AAN 2019 oraz polskie Janik 2018 – wymieniają guanfacynę, obok innych leków z grupy agonistów  $\alpha$ -adrenergicznych, tj. klonidyny, jako leki do leczenia tików/zespołu Tourette'a ze współtowarzyszącym ADHD.

Dodatkowo odnaleziono 3 starsze wytyczne: amerykańskie z 2013 r. (AACAP 2013), kanadyjskie z 2012 r. (Kanada 2012) i europejskie z 2011 r. (ESSTS 2011) – które wskazują guanfacynę jako jeden z leków, który można zastosować w leczeniu zespołu Tourette'a.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Intuniv we wnioskowanych wskazaniach.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6383.2019.1.SG) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 88/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniach: zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2020 z dnia 30 listopada 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Intuniv (guanfacyna) we wskazaniach: zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
2. Raport nr OT.4311.21.2020 „Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu: zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, data ukończenia: 26 listopada 2020 r.