



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

**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

Nr: OT.4311.21.2019

Data ukończenia: 26 listopada 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACAP</b>	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
<b>ADHD</b>	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GUA</b>	guanfacyna
<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 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów
<b>n</b>	liczba zdarzeń
<b>PLC</b>	placebo
<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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<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 2020 r., poz. 357, 945)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</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>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.1.2. Dane opublikowane .....	8
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>9</b>
4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą .....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje .....</b>	<b>12</b>
6.1. Rekomendacje kliniczne .....	12
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>14</b>
7.1. Opis metodyki.....	14
7.2. Opis włączonych badań .....	14
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	15
7.3. Wyniki.....	18
7.3.1.1. Analiza skuteczności.....	18
7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	21
7.3.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	22
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 23</b>	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	23
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>24</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>28</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>29</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	30

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2019-11-29
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.6383.2019.1.SG

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zespół Tourette'a, zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* 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 2019 r. poz. 784, z późn. zm.)

- 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:*

- Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28.11.2019 r., znak: PLD.46434.6383.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT 29.11.2019 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 2019 r., poz. 784) zlecił zbadanie 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.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Według zestawienia dołączonego do zlecenia, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest dla 16-letniego pacjenta z zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Dotychczas, dla tego pacjenta wpłynął 1 wniosek na 7 opakowań leku po 28 tabletek w dawce 2 mg, za łączną kwotę 2 800,00zł netto.

W niniejszym opracowaniu poddane ocenie będą oba wskazania wymienione w zleceniu MZ.

### 3. Problem zdrowotny

#### Zespół Tourette'a

##### Definicja

Zespół Tourette'a / Gilles 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. Początek jest 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; kaprolalia występowała u 50%, objawy obsesyjno-kompulsywne – u 63%, a zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi stwierdzono u 17% pacjentów. (Wright 2008)

Wg '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,
- występowanie tików głosowych i ruchowych. (Steinborn 2013)

##### Epidemiologia

Częstość występowania zespołu Tourette'a w wieku szkolnym podawana jest na poziomie 0,6%. Wg największych badań, rozpowszechnienie 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)

##### Rokowanie

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)

##### Definicja

Zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez – głównymi objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.) i wyraźne zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywność (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 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 zobiektywizować 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.

##### Epidemiologia

Rozpowszechnienie zespołu hiperkinetycznego wynosi 3-10%. Jedno z najczęściej występujących zaburzeń w psychiatrii dziecięcej. Znacznie częściej dotyka chłopców niż dziewczynki.

##### Rokowanie

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. (OT.4311.17.2018)

### **3.1. Liczebność populacji wnioskowanej**

#### **3.1.1. Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych.

#### **3.1.2. Dane opublikowane**

Jak przedstawiono w opisie problemu zdrowotnego powyżej, częstość występowania zespołu Tourette'a u osób w wieku szkolnym podawana jest na poziomie 0,6%. Wg największych badań, rozpowszechnianie zespołu Tourette'a wynosi 4,3/10 000 osób w wieku 16-17 lat. (Steinborn 2013)

Polskie wytyczne na temat leczenia tików i zespołu Tourette'a z 2018 roku opisane poniżej (szczegóły – patrz pkt 6) podają podobne dane – wg ich treści 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)



## 4. Interwencja oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Intuniv (guanfacyna) (ChPL Intuniv)

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>	Intuniv, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach: 1, 2, 3, 4 mg (dawka wg zestawienia dołączonego do zlecenia MZ – 2 mg)
<b>Kod ATC</b>	C02AC02, grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej, leki adrenolityczne działające ośrodkowo.
<b>Substancja czynna</b>	Guanfacyna
<b>Mechanizm działania</b>	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. <i>Działanie farmakodynamiczne</i> Guanfacyna jest znanym lekiem stosowanym w chorobie nadciśnieniowej. Poprzez stymulację receptorów $\alpha_2A$ adrenergicznych guanfacyna hamuje przepływ impulsów układu współczulnego od ośrodka naczynioruchowego do serca i naczyń krwionośnych. Skutkiem tego jest zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz spowolnienie akcji serca.
<b>Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ</b>	- zespół Tourette'a, - zespół Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt Intuniv wskazany jest w leczeniu 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.
<b>Dawkowanie we wskazanym zarejestrowanym</b>	Leczenie musi być rozpoczynane pod nadzorem lekarza specjalisty w leczeniu zaburzeń zachowania okresu dziecięcego i (lub) okresu dorastania. Przed przepisaniem produktu leczniczego należy koniecznie przeprowadzić wyjściowe badanie, aby zidentyfikować pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia senności i sedacji, niedociśnienia tętniczego i bradykardii, arytmii z wydłużeniem odstępu QT oraz zwiększenia masy ciała/otyłości. Badanie to powinno obejmować ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca, kompletną dokumentacją dotyczącą jednocześnie stosowanych leków, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeń lub objawów psychicznych, przypadków występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej i niewyjaśnionych zgonów oraz dokładny pomiar wzrostu i wagi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia odnotowany w karcie rozwoju. Rozpoczynając leczenie, konieczne jest staranne dostosowanie dawki i monitorowanie stanu pacjenta, ponieważ poprawa kliniczna, a także ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych (omdlenia, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, senność i sedacja) zależne są od wielkości dawki oraz narażenia na lek. Należy poinformować pacjentów, że może wystąpić senność i sedacja, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Jeżeli senność i sedacja utrzymują się lub zostaną uznane za klinicznie istotne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. <b>U wszystkich pacjentów zalecana dawka początkowa to 1mg guanfacyny, przyjmowana doustnie raz na dobę.</b> <b>Dawkę można dostosować, zwiększając ją stopniowo maksymalnie o 1mg na tydzień.</b> Dawkę należy dostosować do każdego pacjenta indywidualnie w zależności od jego odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. <b>W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz tolerancji produktu Intuniv, zalecana dawka podtrzymująca mieści się w przedziale 0,05-0,12mg/kgm.c./dobę.</b> Dostosowanie dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie) do maksymalnej tolerowanej dawki mieszczącej się w zalecanym przedziale optymalnego dawkowania uwzględniającego masę ciała pacjenta, na podstawie klinicznej oceny odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek można przeprowadzić w odstępie tygodniowym po podaniu dawki inicjującej. Lekarz, który zdecydował się stosować guanfacynę przez dłuższy czas (ponad 12miesiący) powinien weryfikować celowość jej stosowania co 3 miesiące przez pierwszy rok, a następnie nie rzadziej niż raz w roku, opierając się na ocenie klinicznej. Powinien także rozważyć podjęcie próby odstawienia leku, najlepiej w okresie wakacji szkolnych, aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii. <i>Zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia</i> Pacjentów / opiekunów pacjentów należy pouczyć, aby nie przerywali stosowania guanfacyny bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. W przypadku przerywania leczenia dawkę należy zmniejszać stopniowo, o nie więcej niż 1 mg co 3 do 7 dni, oraz monitorować ciśnienie tętnicze krwi i tętno, aby ograniczyć do minimum możliwe działania niepożądane wynikające z odstawienia, a w szczególności wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna. W badaniu oceniającym długoterminową skuteczność, po zamianie guanfacyny na placebo u 7/158 (4,4%) pacjentów wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego krwi o ponad 5 mm Hg oraz powyżej 95 centyla dla wieku, płci i wzrostu. ChPL Intuniv zawiera także szczegółowe zestawienia dotyczącego różnych schematów zwiększania dawki w zależności od wieku pacjenta i sposoby jego monitorowania.
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	17.09.2015, Unia Europejska

<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

#### **4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą**

Produkt leczniczy Intuniv (guanfacyna) był już raz przedmiotem oceny AOTMiT – w kwietniu 2018 roku opracowany został raport OT.4311.17.2018 dotyczący zastosowania Intunivu w leczeniu ADHD: „Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi”. Na jego podstawie, w maju 2018 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie na temat refundacji przedmiotowej technologii ze środków publicznych, powołując się na odnalezione wytyczne, dowody naukowe oraz opinie ankietowanych ekspertów. (OT.4311.17.2018, RPA 45/2018, SRP 46/2018).

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych.

## 6. Rekomendacje

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 17-18.11.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- National Institute for Health and Care Excellence,
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych,
- bazę Pubmed z zastosowaniem strategii 'Tourette' and 'guideline'.

Przeprowadzono też przegląd w wyszukiwarce [www.google.com](http://www.google.com). Wykorzystano słowa kluczowe: Tourette, 'zespół Tourette'a' i synonimy. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach**

Organizacja i rok (kraj/rejon)	Rekomendowane interwencje
<p><b>AAN 2019 (USA)</b> poparte przez ChNS i EAN w 2018 roku (Europa)</p>	<p>Wytyczne oparte zostały na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w sierpniu 2016 roku, a następnie zaktualizowanym we wrześniu 2017 roku, w następujących bazach informacji medycznej: Medline, Embase, PsychINFO, CENTRAL oraz na stronie ClinicalTrials.gov. Poszukiwano doniesień o zastosowaniu różnych terapii, w tym farmakoterapii, w leczeniu tików i zespołu Tourette'a, skupiając się na doniesieniach z najwyższego poziomu dowodów. Przy opracowywaniu wytycznych stosowano zmodyfikowaną skalę GRADE.</p> <p>W przypadku stwierdzenia wystarczających dowodów do wyciągnięcia wniosków o zastosowaniu danej interwencji (tj. relacja korzyści do ryzyka jest na korzyść interwencji), stosowano 3 poziomy rekomendacji: A – najsilniejsza rekomendacja, wykorzystująca czasownik „musi”, oparta na wysokim poziomie pewności (ang. confidence) dowodów, wymaga zarówno dużych korzyści, jak i małego ryzyka w stosowaniu danej interwencji; B – słabsza rekomendacja, wykorzystuje czasownik „powinien”, mniej wymagająca, ale nadal oparta na dowodach i relacji korzyści do ryzyka; C – najsłabsza rekomendacja, wykorzystująca czasownik „może”, którą AAN uważa za przydatną (ang. useful) w praktyce klinicznej i która mieści w sobie najwyższy stopień zmienności.</p> <p>Ostatecznie, w odniesieniu do guanfacyny, wyszukano 3 badania kliniczne, na podstawie których oparto wytyczne w zakresie stosowania tego leku. Szczegóły na ich temat, jak i metodologii całego przeglądu AAN 2019 zostały przedstawione w rozdziale 7.</p> <p>Poniżej przedstawiono rekomendacje zawarte w wytycznych AAN 2019 odnoszące się do zastosowania w leczeniu tików i zespołu Tourette'a leków z grupy <math>\alpha</math>-agonistów. Z grupy tej wytyczne wymieniają guanfacynę i klonidynę. Ze względu na obszerność rekomendacji odnoszących się do stosowania innych interwencji, takich jak metody behawioralne, leki antypsychotyczne, toksyna botulinowa, topiramata, kanabinoidy czy głęboka stymulacja mózgu, nie opisywano ich poniżej. Powyższe podpira fakt, że wytyczne nie wskazują, aby leki z grupy <math>\alpha</math>-agonistów miałyby być stosowane zamiennie z w/w interwencjami.</p> <p>Rekomendacja 8a: Lekarze powinni informować osoby cierpiące na <b>tiki ze współistniejącym ADHD</b>, że <b>stosowanie agonistów <math>\alpha_2</math> adrenergicznych może przynieść korzyść</b> w odniesieniu do obu wskazań (poziom B).</p> <p>Rekomendacja 8b: Lekarze <b>powinni przypisywać leki z grupy agonistów <math>\alpha_2</math> adrenergicznych w leczeniu tików, jeżeli korzyść z ich stosowania przewyższa ryzyko</b> (poziom B).</p> <p>Rekomendacja 8c: Lekarze muszą informować pacjentów o częstych efektach ubocznych stosowania leków z grupy agonistów <math>\alpha_2</math> adrenergicznych, włączając sedację (poziom A).</p> <p>Rekomendacja 8d: Lekarze muszą monitorować tętno i ciśnienie krwi u pacjentów z tikami leczonych lekami z grupy agonistów <math>\alpha_2</math> adrenergicznych (poziom A).</p> <p>Rekomendacja 8e: Lekarze przypisujący guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu muszą monitorować odcinek QTc u pacjentów z zaburzeniami kardiologicznymi w historii, u pacjentów stosujących inne leki wydłużające odcinek QT oraz u pacjentów, w których rodzinie występował syndrom wydłużonego odcinka QT (poziom A).</p> <p>Rekomendacja 8f: Lekarze kończący leczenie lekami z grupy agonistów <math>\alpha_2</math> adrenergicznych muszą stopniowo zmniejszać ich dawki w celu uniknięcia nadciśnienia z odbicia (poziom A).</p>
<p><b>Janik 2018 (Polska)</b></p>	<p><b>REKOMENDACJA 1.</b></p> <p>Leczenie tików – zarówno behawioralne, jak i farmakologiczne – należy podejmować wtedy, gdy ich nasilenie zaburza codzienne funkcjonowanie, co oznacza negatywny wpływ na naukę (u dzieci), pracę zawodową (u dorosłych), relacje z rówieśnikami oraz gdy tiki powodują obrażenia ciała i ból lub pacjent sam prosi o zastosowanie leczenia.</p> <p>Psychoedukacja stanowi podstawowy element postępowania i należy ją przeprowadzić nawet wtedy, gdy nie podejmuje się leczenia behawioralnego i farmakologicznego.</p> <p>Celem leczenia nie jest całkowite wyeliminowanie tików, lecz poprawa funkcjonowania chorego w codziennym życiu.</p> <p>Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku, powoli zwiększać (szybkie wprowadzanie leków zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych) oraz stopniowo odstawiać leki (nagle odstawienie może nasilić tiki).</p> <p>Zaleca się stosowanie leków w dawkach terapeutycznych przez odpowiednio długi czas, ponieważ małe dawki stosowane przez zbyt krótki okres nierzadko są przyczyną nieskuteczności terapii.</p> <p>Zaleca się stosowanie monoterapii; nie należy stosować dwóch i więcej neuroleptyków jednocześnie.</p> <p>Politerapia jest możliwa i wskazana wtedy gdy t kom towarzyszą nasilone zaburzenia psychiatryczne (np. lek z grupy</p>

	<p>selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny [SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor] + neuroleptyk z powodu współistniejących zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych) lub wyjątkowo lekami o różnych mechanizmach działania w przypadku ciężkich i lekoopornych tików.</p> <p>Nie ma ograniczeń w stosowaniu terapii behawioralnej z powodu zaburzeń psychiatrycznych towarzyszących u osób leczonych farmakologicznie z powodu tików.</p> <p>Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia dawki lub odstawienia leku po 3–6 miesiącach skutecznej terapii lub w przypadku całkowitej remisji tików w celu oceny dalszej konieczności leczenia.</p> <p>Nie należy zaprzestawać skutecznego leczenia u osób dorosłych po 25. roku życia ani u dzieci między 10. a 12. rokiem życia.</p> <p><b>REKOMENDACJA 2.</b></p> <p>Psychoedukacja jest pierwszym i obowiązkowym elementem postępowania terapeutycznego.</p> <p>Interwencje behawioralne oparte na technice odwracania nawyku lub terapii ekspozycyjnej z powstrzymaniem reakcji stanowią postępowanie z wyboru.</p> <p>Jeśli terapia behawioralna jest niemożliwa do przeprowadzenia lub okazała się nieskuteczna, to należy podjąć leczenie farmakologiczne.</p> <p>Leczenie farmakologiczne przynosi szybszą poprawę kliniczną niż terapia behawioralna, dlatego, jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej poprawy, to należy zastosować neuroleptyk przed terapią behawioralną.</p> <p>Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się aripiprazol.</p> <p><b>W sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę.</b></p> <p>W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji jednego neuroleptyku należy podjąć terapię innym lekiem z tej grupy.</p> <p>Jeśli występują nasilone działania niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków neuroleptycznych, to należy rozważyć zastosowanie klonidyny jako leku drugiego wyboru.</p> <p>Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramata są lekami trzeciego wyboru.</p> <p>Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików.</p> <p>Zastosowanie tetrabenazyny i zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS, deep brain stimulation) można rozważyć w sytuacji nieskuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia.</p>
<p>AAN – American Academy of Neurology; ChNS – Child Neurology Society; EAN – European Academy of Neurology; GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</p>	

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

Dodatkowo, w trakcie wyszukiwań, 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 na guanfacynę jako jeden z leków, który można zastosować w leczeniu zespołu Tourette'a.

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.11.2020 r. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Intuniv we wnioskowanych wskazaniach.

### 6.3. Alternatywne technologie medyczne

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

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że alternatywną technologią medyczną mogłaby stanowić **klonidyna**, inny lek z grupy alfa2-agonistów, jednak jest to lek zarejestrowany w Polsce we wskazaniu „nadcisnienie tętnicze pierwotne i wtórne wszystkich stopni ciężkości” (produkt leczniczy Iporel).

W 2018 r. zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie odnieśli się do wydawania zgód na refundację leku Orap (**pimozidum**) m. in. we wskazaniu: zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette) (SRP nr 13/2019 z dnia 15.01.2018 r., RPA nr 12/2018 z dnia 26.01.2018 r). RP zawarła w swoim stanowisku adnotację o stosowaniu pimozidum jako leku II rzutu.

W 2013 r. zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie odnieśli się do wydawania zgód na refundację leku Orap (**pimozidum**) m. in. we wskazaniu zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gilles de la Tourette'a w terapii drugorzutowej przy nieskuteczności lub złej tolerancji risperidonu lub haloperidolu (SRP nr 59/2013 z dnia 08.04.2013 r., RPA nr 40/2013 z dnia 08.04.2013 r.)

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.11.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	1. pacjenci z zespołem Tourette'a; 2. pacjenci z zespołem Tourette'a ze współwyznaczającym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
<b>Interwencja</b>	Intuniv (guanfacyna), tabletki o przedłużonym uwalnianiu
<b>Komparator</b>	dowolny
<b>Punkty końcowe</b>	istotne klinicznie
<b>Rodzaj badania</b>	Badania oceniające skuteczność kliniczną
<b>Inne</b>	Pełne teksty badań w j. angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

Do niniejszej analizy klinicznej włączono 3 badania RCT, gdzie porównywano guanfacynę z placebo:

- Murphy 2017 w populacji pacjentów z z. Tourette'a i ADHD (ADHD w 50% pacjentów w grupie GUA)
- Cummings 2002 w populacji pacjentów z łagodną postacią z. Tourette'a i cechami ADHD

- Scahill 2001 w pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z z. Tourette'a
- oraz 1 badanie jednoramienne Boon-yasidhi 2005 w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z z. Tourette'a

### 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Opis badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Murphy 2017</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Shire Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- równoległe,</li> <li>- podwójnie zaślepione,</li> <li>- typ hipotezy: brak informacji</li> <li>- okres obserwacji: 8 tyg.</li> <li>- interwencje:</li> </ul> Grupa GUA: guanfacyna początkowo 1 mg/dz., następnie w zależności od m.c., dla dzieci ≤25 kg maks. dawka to 3 mg; dla dzieci >25 kg maks dawka to 4 mg. Grupa PLC: placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci spełniające kryteria diagnostyczne dla przewlekłych zaburzeń t kowych (włączając z. Tourette'a) wg Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Text Revision (DSM-IV-TR): całkowity wynik dot. tików &gt;20 w skali YGTSS (YGTSS ≥14, jeśli występowały tylko tiki ruchowe lub głosowe) oraz wyn k ≥4 w skali Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S);</li> <li>• dzieci nieleczone lub leczone stale w kierunku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych lub zaburzeń lękowych od co najmniej 8 tyg. bez planowanych zmian w leczeniu w trakcie trwania badania</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa GUA: N=16 Grupa PLC: N=18	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 t ków głosowych, od 0 do 50 pkt. dla wyniku całkowitego oraz od 0 do 5-pkt. dla upośledzenia.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena w skali CGI-IS (Clinical Global Impressions-Improvement Scale) - kluczowy II-rzędowy p.k.. 7-punktowa skala, 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.</li> <li>• Ocena t ków wg TSSR (Tic Symptom Self-Report). Kluczowy II-rzędowy p.k. Ocena nasilenia t ków, obejmuje 20 t ków ruchowych i 10 tików głosowych, każdy oceniany w skali od 0 do 3</li> <li>• Ocena w skali CY-BOCS (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale). 10-pozycyjna skala oceniająca nasilenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Wynik przyjmuje wartości od 0 do 40 pkt. (wyższy wyn k to większe nasilenie).</li> <li>• 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.</li> <li>• 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).</li> <li>• Ocena w skali DBRS (Disruptive Behavior Rating Scale). 8-pozycyjna skala zaburzeń opozycyjno-buntowniczych (punktacja od 0 do 3). Wyniki ≥12 uznaje się za klinicznie istotne.</li> <li>• Ocena w skali PUTS (Premonitory Urge for Tics Scale). 10-pozycyjna skala oceniająca sygnały ostrzegawcze u pacjentów z tikami.</li> <li>• <u>Działania niepożądane</u></li> </ul>

<p><b>Cummings 2002</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>  Grant GCRC 5M01 RR00052–36 (grant edukacyjny Wyeth-Ayerst) oraz środki przekazane przez Friends of Tourette Syndrome Research.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoosódkowe,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- typ hipotezy: brak informacji</li> <li>- okres obserwacji: 4 tyg.</li> <li>- interwencje:  Grupa GUA: guanfacyna  Grupa PLC: placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku od 6 do 16 lat z przewlekłymi zaburzeniami tikowymi (w tym z. Tourette'a);</li> <li>• brak aktualnego leczenia w kierunku ADHD lub zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych;</li> <li>• brak farmakoterapii supresyjnej tików w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  Grupa GUA: N=12  Grupa PLC: N=12</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena w skali ADHD Rating Scale IV (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV) – opis w badaniu powyżej</li> <li>• Ocena w skali CPRS (Conners' Parent Rating Scale-Revised, Short Form) – opis w badaniu poniżej</li> <li>• Ocena w skali BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function). Skala oceniająca funkcje wykonawcze</li> <li>• Test DS (Digit Span). Skala oceniająca uwagę oraz pamięć operacyjną</li> <li>• Test SOPT (Self-ordered Pointing Test). Skala oceniająca bodźce.</li> <li>• Ocena w skali BASC (Behavior Assessment System for Children). Skala oceny zachowania.</li> <li>• Test TOL (Tower of London). Test do oceny koordynacji wzrokowo-ruchowej</li> <li>• Test LWF (Letter-Word Fluency). Test płynności literowo-słownej.</li> <li>• Test TOVA (Tests of Variables of Attention). Test zmienności uwagi.</li> <li>• Skutki uboczne</li> </ul>
<p><b>Scahill 2001</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>  Children's Clinical Research Center grant nr MO1-RR-06022, Mental Health Research Center grant nr MH-30929, oraz grant the Tourette Syndrome Association</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane,</li> <li>• podwójnie zaślepienie</li> <li>• dwuramienne,</li> <li>• jednoosódkowe,</li> <li>• typ hipotezy: brak informacji</li> <li>• okres obserwacji: 8 tyg.</li> <li>• interwencja:  Grupa GUA: guanfacyna  Grupa PLC: placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 7 – 15 lat</li> <li>• diagnoza ADHD i zaburzeń tikowych wg kryteriów DSM-IV</li> <li>• wyn k <math>\geq 1,5</math> pkt jednostki odchylenia standardowego dla wieku i płci w 10-elementowym wskaźniku nadpobudliwości Conners ocenionym przez nauczyciela lub rodzica.</li> <li>• Brak zmiany szkoły na co najmniej miesiąc przed badaniem i co najmniej 10 tyg po włączeniu do badania</li> <li>• Brak leczenia psychotropami przez co najmniej 2 tyg</li> <li>• Brak istotnych problemów zdrowotnych</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  Grupa GUA: N=17  Grupa PLC: N=17</p> <p>U 20 pacjentów zdiagnozowano zespół Tourette'a, u pozostałych inne zaburzenia tikowe; w wszystkich pacjentów zdiagnozowano ADHD mieszanego typu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skala oceny ADHD – wg DSM-IV - 18-pozycyjna miara nieuwagi i objawów nadpobudliwości / impulsywności. Każdy pozycja była oceniany przez nauczyciela dziecka od 0 do 3 (0 = nigdy [lub rzadko], 1 = czasami, 2 = często i 3 = bardzo często). Skala daje trzy wyn ki: wynik nieuwagi, wynik nadpobudliwości / impulsywności (zakres = 0–27 dla każdego) oraz wyn k całkowity (zakres = 0–54). Malejący wyn k oznacza poprawę.</li> <li>• Parent Conners 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.</li> <li>• Clinical Global Impression global improvement scale – porównanie obecnego nasilenia objawów w porównaniu do początku badania. Wynik 1 -odpowiada bardzo dużej poprawie, 2 znacznej poprawie, 3 oznacza minimalną poprawę, a 4 oznacza brak zmian. Wyn ki 5, 6 lub 7 wskazują na pogorszenie (odpowiednio minimalnie gorzej, znacznie gorzej lub bardzo duże pogorszenie). W tym badaniu klinicysta, który nie widział badanej grupy, wykorzystał tę skalę do oceny ogólnej poprawy objawów ADHD po wywiadzie z rodzicem i dzieckiem oraz, jeśli to możliwe, podczas rozmowy telefonicznej z nauczycielem w tygodniu poprzedzającym ostatnią wizytę dziecka. Wynik bardzo dużej i dużej poprawy, odzwierciedlający znaczącą poprawę objawów ADHD zarówno w szkole, jak i w domu, był liczony jako odpowiedź pozytywna.</li> <li>• Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) – skala pomiaru aktualnego nasilenia tików. Skala daje trzy wyniki, sumaryczny wynik motoryczny (zakres: 0 do 25 pkt), sumaryczny wynik foniczny (zakres: 0 do 25 pkt), całkowity wyn k tików (suma wyników motorycznych i fonicznych). Malejący wyn k oznacza poprawę.</li> <li>• 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. commissions errors), oraz błędów przeoczenia (ang. omissions errors) i czasu reakcji. Malejący wynik częstości popełnianych błędów oznacza poprawę.</li> <li>• Ciśnienie krwi</li> <li>• Działania niepożądane</li> </ul>



<p><b>Boon-yasidhi 2005</b>  <u>Źródło</u>          finansowania:          Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoramienne,</li> <li>• otwarte</li> <li>• jednoośrodkowe,</li> <li>• typ hipotezy: brak informacji</li> <li>• okres obserwacji: 8 tyg.</li> <li>• interwencja: guanfacyna</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 7 – 16 lat</li> <li>- diagnoza ADHD i zaburzeń tikowych jakiegokolwiek typu</li> <li>- brak przyjmowania innych leków</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>25 pacjentów (w tym 20 pacjentów miało zespół Tourette'a, pozostali inne zaburzenia tkowe, u wszystkich pacjentów zdiagnozowano ADHD)</p> <p>Pacjenci włączeni do tego badania stanowili grupę nie odpowiadającą na placebo (13 pacj.), lub nie wyrazili zgody (8 pacj.) lub nie spełniali warunków włączenia (4 pacj.) do badania randomizowanego z kontrolą placebo <i>Scahill 2001</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Skala oceny ADHD - 18-pozycyjna miara nieuwagi (9 pozycji) i objawów nadpobudliwości / impulsywności (9 pozycji). 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 (zakres = 0–27), wynik nadpobudliwości / impulsywności (zakres = 3–27) oraz wynik całkowity (zakres = 0–54). Malejący wynik oznacza poprawę.</li> <li>• Yale Global Tic Severity Scale – skala pomiaru aktualnego nasilenia tików. Skala daje trzy wyniki, sumaryczny wynik motoryczny (zakres: 0 do 25 pkt), sumaryczny wynik foniczny (zakres: 0 do 25 pkt), całkowity wynik tików (suma wyników motorycznych i fonicznych). Malejący wynik oznacza poprawę.</li> <li>• Ciśnienie krwi, puls</li> <li>• Skutki uboczne</li> </ul>
--	--	---	---

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1.1. Analiza skuteczności

#### 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, p=0,08; 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, p=0,08, 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 [F(1, 27)=0,18, p=0,7].

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.

Tabela 5. Ocena nasilenia tików w skali YGTSS

Wynik w skali YGTSS	Guanfacyna (n=16)			Wielkość efektu*	Placebo (n=18)			Wielkość efektu*
	Początek M (SD)	8 tydz. M (SD)	p		Początek M (SD)	8 tydz. M (SD)	p	
<b>Wynik całkowity</b>	26.25 (6.61)	23.56 (6.42)	0.08	0,35	27.67 (8.7)	24.72 (10.54)	0,08	0.38
<b>Tiki ruchowe</b>	15.19 (2.61)	12.94 (3.43)	0.004	0,74	17.22 (3.44)	15.00 (5.87)	0,009	0.73
<b>Tiki głosowe</b>	11.06 (6.13)	10.63 (5.49)	0.67	0,07	10.44 (6.73)	9.72 (6.43)	0,53	0.11
<b>Upośledzenie związane z YGTSS</b>	29.81 (8.18)	26.44 (9.61)	0.08	0,42	28.61 (8.01)	23.44 (11.51)	0,02	0.64

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, YGTSS – Yale Global Tic Severity Scale

\*autorzy badania uznali wielkość efektu równą 1 jako dużą

##### *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, 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, p=0,55, wielkość efektu = 0,06].

Analiza regresji z wykorzystaniem wszystkich trzech punktów czasowych (początek badania, tydzień 4. i tydzień 8.) nie wykazała różnicy między grupami (p=0,6). 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], p=1,0).

##### *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, 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, p=0,11, wielkość efektu = 0,19].

Różnica w średnim zmniejszeniu wyniku ADHD RS nie różniła się istotnie statystycznie między grupami w czasie [F (1, 27) = 1,72, p = 0,2].

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.

Tabela 6. Wyniki dla II-rzędowych punktów końcowych i badań eksploracyjnych

Skala/test	Guanfacyna (n=16)			Wielkość efektu	Placebo (n=18)			Wielkość efektu
	Początek M (SD)	8 tydz. M (SD)	p		Początek M (SD)	8 tydz. M (SD)	p	
<b>TSSR wg rodzica</b>	26.94 (22.83)	15.87 (14.13)	0,007	0,55	24.65 (16.94)	23.53 (18.82)	0,55	0,06

<b>PUTS</b>	19.75 (5.39)	18.06 (6.79)	0,30	0,24	20.89 (8.18)	18.50 (6.74)	0,25	0,35
<b>ADHD RS</b>	19.69 (12.29)	15.38 (11.79)	0,03	0,33	17.50 (13.65)	15.00 (14.00)	0,11	0,19
<b>DBRS</b>	8.81 (6.59)	10.00 (6.65)	0,23	-0,17	5.82 (7.54)	5.33 (7.36)	0,79	0,04
<b>CY-BOCS</b>	9.56 (10.41)	5.56 (9.67)	0,10	0,37	10.50 (11.43)	8.56 (10.47)	0,11	0,18
<b>ROARS</b>	3.13 (2.87)	3.19 (2.88)	0,93	-0,02	2.17 (2.87)	1.94 (2.82)	0,66	0,08

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

TSSR - Tic Symptom Self-Report, PUTS - Premonitory Urge for Tics Scale, ADHD RS - Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, DBRS - Disruptive Behavior Rating Scale, CY-BOCS - Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, ROARS - Rage Outbursts and Anger Rating Scale

## Cummings 2002

### Nasilenie tików

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

Tabela 7. Ocena nasilenia tików

Indeks / Skala YGTSS	Guanfacyna (n = 12)		Placebo (n = 12)		p	$\eta^2$
	Początek	Po leczeniu	Początek	Po leczeniu		
Ocena t ków ruchowych	12.25 (4,6)	9.00 (5.4)	10.33 (3.0)	11.00 (4.5)	0,13	0,10
Ocena t ków głosowych	5.67 (5,3)	2.25 (3.4)	5.33 (4.3)	5.42 (5.4)	0,10	0,12
Ocena t ków ogólnie	17.92 (7.8)	11.25 (7.0)	15.67 (5.6)	14.62 (9.4)	0,07	0,15
Ocena upośledzenia ogólnego funkcjonowania	14.17 (11.6)	12.50 (10.6)	17.50 (10.6)	12.50 (12.2)	0,51	0,02
Wyn k ogólny	32.08 (14.1)	23.25 (15.7)	32.33 (12.7)	28.92 (19.9)	0,48	0,02

Wyn ki podano jako surowe średnie, w nawiasach odchylenie standardowe.

YGTSS - Yale Global Tic Severity Scale;

$\eta^2$  - wielkość efektu (eta kwadrat) na podstawie porównania zmian posttest-pretest dla guanfacyny vs placebo (brak informacji w badaniu, jaką wielkość efektu autorzy uznają za istotnie kliniczną)

### Testy i skale neuropsychologiczne

Terapia guanfacyną przyniosła statystycznie istotną poprawę ( $p < 0,01$ ) 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.

Tabela 8. Testy i skale neuropsychologiczne

Test/skala	Guanfacyna (n = 12)		Placebo (n = 12)		$\eta^2$
	Początek	Po leczeniu	Początek	Po leczeniu	
ADHD RS – wynik całkowity	19.1 (13.1)	10.3 (9.1)	19.6 (11.7)	17.9 (8.5)	0,09
BRIEF Behavior Regulation Index	44.1 (9.8)	41.5 (8.6)	51.1 (10.3)	49.9 (10.5)	0,03
BRIEF Metacognition Index*	82.7 (22.5)	75.8 (19.4)	85.4 (18.1)	92.0 (15.3)	0,28
CPRS Problemy poznawcze/Nieuważność	7.8 (6.5)	5.0 (4.1)	7.9 (6.0)	8.5 (4.8)	0,17
CPRS Skala Hiperaktywności	4.3 (3.7)	3.0 (2.9)	3.2 (3.0)	3.1 (2.2)	0,07
CPRS ADHD Index	18.7 (15.5)	10.1 (6.2)	17.2 (8.6)	16.3 (6.8)	0,13
Digit Span	13.3 (3.0)	14.4 (3.3)	16.0 (3.4)	16.7 (4.4)	0,01
Self-Ordered Pointing Test errors	3.3 (3.1)	3.5 (3.0)	2.7 (2.1)	4.2 (4.1)	0,04
Letter Word Fluency	20.7 (7.5)	20.3 (7.4)	22.5 (8.1)	26.3 (9.8)	0,20
Tower of London	35.5 (15.4)	39.2 (25.4)	40.6 (22.0)	19.6 (9.5)	0,22
TOVA – błędy przeoczenia	35.5 (50.2)	25.5 (38.0)	11.4 (12.5)	13.9 (12.3)	0,15
TOVA – błędy prowizji	46.1 (30.0)	31.0 (26.9)	29.3 (24.6)	22.5 (18.5)	0,15
TOVA D'	3.5 (1.5)	3.2 (1.2)	3.8 (1.8)	3.7 (1.6)	0,01

Wyn ki podano jako średnie, w nawiasach odchylenie standardowe. Wszystkie wyniki w postaci surowej.

BRIEF - Behavior Rating Inventory of Executive Function, Parent Form; CPRS - Conners' Parent Rating Scale-Revised Short Form, TOVA - Tests of Variables of Attention

$\eta^2$  = porównanie wielkości efektu zmiany pre-post, guanfacyna vs placebo (\*brak informacji w badaniu, jaką wielkość efektu autorzy uznają za istotnie kliniczną)

\* $p < 0,01$ .

**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 ( $p < 0,001$ ).

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 ( $p < 0,001$ ).

W kwestionariuszu oceny dokonywanej przez rodziców (Parent Conners Questionnaire) nie było 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 błędy przeoczenia) w badaniu Continuous Performance Test, w porównaniu do grupy placebo gdzie odnotowano wzrost ilości popełnianych błędów odpowiednio o 29% oraz 31% ( $p = 0,01$  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  $p = 0,05$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Wartości początkowe i końcowe w skalach oceny objawów u pacjentów z zaburzeniami tikowymi i ADHD w grupach stosujących placebo oraz guanfacynę (Scahill 2001)**

Skale oceny objawów	Guanfacyna (N=17)		Placebo (N=17)		Porównanie średnich końcowych	Wielkość efektu *
	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	p	
<b>ADHD Rating Scale</b> (ocena nauczyciela):						
• całkowita punktacja	37,2 (8,4)	23,6 (13,6)	34,4 (9,3)	31,7 (11,2)	<0,01	1,23
• nieuwaga	19,6 (5,0)	12,8 (7,2)	16,9 (4,8)	15,4 (5,4)	<0,01	1,06
• nadpobudliwość / impulsywność	17,6 (5,5)	10,8 (8,1)	17,4 (7,2)	16,3 (8,1)	<0,01	0,9
<b>Parent Conners Questionnaire</b> (nadpobudliwość oceniana przez rodziców)	17,3 (3,9)	12,7 (6,7)	17,9 (5,2)	14,1 (5,3)	n.s.	0,18
<b>YGTSS</b>	15,2 (6,6)	10,7 (7,0)	15,4 (7,0)	15,4 (5,5)	0,05	0,67
<b>Continuous Performance Test</b>						
• błędy przeoczenia	23,7 (17,4)	19,6 (18,8)	20,6 (17,4)	26,9 (27,1)	0,04	0,6
• błędy prowizji	45,2 (58,5)	35,4 (51,0)	28,7 (28,9)	36,9 (43,1)	0,01	0,41
* Średnia zmiana wyniku dla grupy guanfacyny minus zmiana dla grupy placebo, podzielona przez odchylenie standardowe na początku badania dla całej grupy badanej. YGTSS - Yale Global Tic Severity Scale						

**Boon-yaśidhi 2005**

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wartości początkowe i końcowe ocen skali pomiarów wykonywanych przez rodzica, nauczyciela i badacza (Boon-  
yasidhi 2005)**

Skale oceny objawów	N	Wartość początkowa, średnia $\pm$ SD	Wartość końcowa, średnia $\pm$ SD	Zmniejszenie, średnia $\pm$ SD	Zmiana procentowa	p
<b>Nadpobudliwość oceniana przez rodziców</b>	25	15,48 $\pm$ 4,71	11,36 $\pm$ 4,90	4,12 $\pm$ 4,89	26,61	<0,001
<b>ADHD Rating Scale</b> (ocena nauczyciela):						
• nieuwaga	19	17,10 $\pm$ 6,88	12,26 $\pm$ 6,38	4,84 $\pm$ 6,03	28,30	<0,001
• nadpobudliwość / impulsywność	19	15,32 $\pm$ 8,78	9,79 $\pm$ 6,94	5,53 $\pm$ 4,25	36,10	<0,001
• całkowita punktacja	19	32,42 $\pm$ 13,37	22,05 $\pm$ 11,38	10,37 $\pm$ 8,57	31,99	<0,001
<b>YGSS</b>						
• wynik motoryczny	19	10,26 $\pm$ 4,00	6,68 $\pm$ 4,55	3,58 $\pm$ 4,35	34,89	<0,001
• wynik foniczny	19	8,84 $\pm$ 5,67	4,95 $\pm$ 4,47	3,89 $\pm$ 4,74	44,00	<0,001
• całkowity wynik tików	19	19,05 $\pm$ 7,98	11,63 $\pm$ 7,48	7,42 $\pm$ 7,76	38,95	<0,001

### 7.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### 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 wycofała 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 skutków ubocznych 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 było 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



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

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

Według danych ze zlecenia MZ, 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, natomiast 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.

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

Do dnia przekazania materiałów, do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, stąd niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej, a co za tym idzie wpływ na wydatki płatnika.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 28.11.2019 r., znak: PLD.46434.6383.2019.1.SG (data wpływu do AOTMiT 29.11.2019 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 2019 r., poz. 784) zlecił zbadanie 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.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Według zestawienia dołączonego do zlecenia, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest dla 16-letniego pacjenta z zespołem Tourette'a ze współtowarzyszącym zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Dotychczas, dla tego pacjenta wpłynął 1 wniosek na 7 opakowań leku po 28 tabletek w dawce 2 mg, za łączną kwotę 2 800,00zł netto.

### 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. Początek jest 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; kaprolalia występowała u 50%, objawy obsesyjno-kompulsywne – u 63%, a zaburzenia hiperkinetyczne z deficytem uwagi stwierdzono u 17% pacjentów. (Wright 2008)

Wg '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,
- występowanie tików głosowych i ruchowych. (Steinborn 2013)

Częstość występowania zespołu Tourette'a w wieku szkolnym podawana jest na poziomie 0,6%. Wg 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)

#### Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

Zaburzenia hiperkinetyczne, deficyty uwagi i zaburzenia aktywności z hiperaktywnością lub bez – głównymi objawami są wyraźnie nadmierna aktywność (niepokój ruchowy, wiercenie się, trudności z usiedzeniem na miejscu itd.) i wyraźne zaburzenia uwagi (łatwe rozpraszanie uwagi, brak wytrwałości, szybka zmiana zajęć, niezdolność do dłuższej koncentracji), a także impulsywność (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 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 zobiektywizować 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.

Rozpowszechnienie zespołu hiperkinetycznego wynosi 3-10%. Jedno z najczęściej występujących zaburzeń w psychiatrii dziecięcej. Znacznie częściej dotyka chłopców niż dziewczynki.



## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ, 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

Z odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że alternatywną technologią medyczną mogłaby stanowić **klonidyna**, inny lek z grupy alfa2-agonistów, jednak jest to lek zarejestrowany w Polsce we wskazaniu „nadcisnienie tętnicze pierwotne i wtórne wszystkich stopni ciężkości” (produkt leczniczy Iporel).

W 2018 r. zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie odnieśli się do wydawania zgód na refundację leku Orap (**pimozidum**) m. in. we wskazaniu: zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette) (SRP nr 13/2019 z dnia 15.01.2018 r., RPA nr 12/2018 z dnia 26.01.2018 r). RP zawarła w swoim stanowisku adnotację o stosowaniu pimozidum jako leku II rzutu.

W 2013 r. zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie odnieśli się do wydawania zgód na refundację leku Orap (**pimozidum**) m. in. we wskazaniu zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gilles de la Tourette'a w terapii drugorzutowej przy nieskuteczności lub złej tolerancji risperidonu lub haloperidolu (SRP nr 59/2013 z dnia 08.04.2013 r., RPA nr 40/2013 z dnia 08.04.2013 r.)

## Rekomendacje kliniczne

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

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

## Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono

## Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do niniejszej analizy klinicznej włączono 3 badania RCT, gdzie porównywano guanfacynę z placebo:

- Murphy 2017 w populacji pacjentów z z. Tourette'a i ADHD (ADHD w 50% pacjentów w grupie GUA)
- Cummings 2002 w populacji pacjentów z łagodną postacią z. Tourette'a i cechami ADHD
- Scahill 2001 w pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z z. Tourette'a

oraz 1 badanie jednoramienne Boon-yasidhi 2005 w populacji pacjentów z ADHD i zaburzeniami tikowymi, w tym z z. Tourette'a

Analizując poniższe wyniki należy mieć na uwadze następujące ograniczenia analizy i włączonych badań:

- brak informacji we wszystkich badaniach, że stosowano Intuniv XR
- nie odnaleziono badań, w których populację stanowiliby wyłącznie pacjenci z z. Tourette'a
- w badaniu Murphy 2017 nieznaną 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
- 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

### Murphy 2017

W grupie guanfacyny średni wynik całkowity YGTSS obniżył się z 26,25 +/- 6,61 do 23,56 +/- 6,42 [t(15)=1,84, p=0,08; 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, p=0,08, 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 [F(1, 27)=0,18, p=0,7].

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.

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, 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, p=0,55, wielkość efektu = 0,06].

Analiza regresji z wykorzystaniem wszystkich trzech punktów czasowych (początek badania, tydzień 4. i tydzień 8.) nie wykazała różnicy między grupami (p=0,6). 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], p=1,0).

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

Różnica w średnim zmniejszeniu wyniku ADHD RS nie różniła się istotnie statystycznie między grupami w czasie [F (1, 27) = 1,72, p = 0,2].

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

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

Terapia guanfacyną przyniosła statystycznie istotną poprawę (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 (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 (p<0,001).

W kwestionariuszu oceny dokonywanej przez rodziców (Parent Connors Questionnaire) nie było 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 błędy przeoczenia) w badaniu Continuous Performance Test, w

porównaniu do grupy placebo gdzie odnotowano wzrost ilości popełnianych błędów odpowiednio o 29% oraz 31% ( $p=0,01$  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  $p=0,05$ ).

#### 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%,  $p<0,001$ ), nadpobudliwości/impulsywności oraz nieuwadze w ocenie nauczyciela (średnia poprawa całkowitej punktacji o 32%,  $p<0,001$ ), a także w ocenie pomiarów aktualnego nasilenia tików (średnie poprawa o 39%,  $p<0,001$ ).

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### 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 wycofała 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 skutków ubocznych 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 było 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 w 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,  $p=0,11$ ), żaden pacjent nie wykazał obniżenia ciśnienia krwi podczas więcej niż jednej wizyty.

#### Boon-yasidhi 2005

Z powodu działań niepożądanych 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 pacjentów wystąpił podczas jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

## 10. Źródła

### Problem zdrowotny

- Wright 2005 Wright P et al. Sedno Psychiatria, tom 2, redakcja wydania polskiego: Rybakowski J, Rybakowski F, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2005
- Steinborn 2013 Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych pod redakcją Barbary Steinborn, Wydawnictwo Bifolium, Lublin 2013
- OT.4311.17.2018 Raport nr OT.4311.17.2018, „Intuniv (guanfacyna) we wskazaniu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 30 kwietnia 2018 r. (nieopublikowane – zasoby własne Agencji)

### Badania

- Boon-yasidhi 2015 Boon-yasidhi V, et al. An Open-Label, Prospective Study of Guanfacine in Children with ADHD and Tic Disorders. J Med Assoc Thai 2005; 88(Suppl 8): S156-62
- Cummings 2002 Cummings DD i in. Neuropsychiatric Effects of Guanfacine in Children With Mild Tourette Syndrome: A Pilot Study. Clinical Neuropharmacology Vol. 25, No. 6, pp. 325–332
- Murphy 2017 Murphy TK i in. Extended-Release Guanfacine Does Not Show a Large Effect on Tic Severity in Children with Chronic Tic Disorders. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Volume XX, Number XX, 2017: 1–9.
- Scahill 2001 Scahill L, et al. A Placebo-Controlled Study of Guanfacine in the Treatment of Children With Tic Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psychiatry 2001; 158(7):1067–1074

### Rekomendacje kliniczne

- AACAP 2013 Murphy TK i in. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Tic Disorders. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, J2013;52(12):1341–1359.
- AAN 2019 Pringsheim T et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. Neurology 2019; 92: 896-906. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007466  
<https://n.neurology.org/content/neurology/92/19/896.full.pdf>
- Jan k 2018 Jan k P i in. Postępowanie w t kach i zespole Gilles de la Tourette'a — rekomendacje grupy ekspertów. Polski Przegląd Neurologiczny 2018;14 (3): 131–150
- Kanada 2012 Pringsheim T et al. Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy. The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 57, No 3, March 2012  
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/070674371205700302>
- ESSTS 2011 Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological Treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry (2011) 20:173–196. DOI 10.1007/s00787-011-0163-7  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065650/pdf/787\\_2011\\_Article\\_163.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065650/pdf/787_2011_Article_163.pdf)  
Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry (2011) 20:153–154. DOI 10.1007/s00787-011-0165-5  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065648/pdf/787\\_2011\\_Article\\_165.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065648/pdf/787_2011_Article_165.pdf)

### Pozostałe źródła

- ChPL Intuniv [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp 14.09.2020)
- SRP 59/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/033/SRP/U\\_9\\_148\\_130408\\_stanowisko\\_59\\_Orap\(pimozydum\)\\_Tourette.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/033/SRP/U_9_148_130408_stanowisko_59_Orap(pimozydum)_Tourette.pdf)
- RPA 40/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/033/REK/RP\\_40\\_2013\\_Orap.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/033/REK/RP_40_2013_Orap.pdf)
- SRP 13/2018 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/180/SRP/U\\_3\\_21\\_180115\\_stanowisko\\_13\\_ORAP\\_pimozydum\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/180/SRP/U_3_21_180115_stanowisko_13_ORAP_pimozydum_import_docelowy.pdf)
- RPA 12/2018 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/180/REK/RP\\_12\\_2018\\_Orap.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/180/REK/RP_12_2018_Orap.pdf)
- RPA 45/2018 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/051/REK/RP\\_45\\_2018\\_Intuniv.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/REK/RP_45_2018_Intuniv.pdf)
- SRP 46/2018 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/051/SRP/U\\_17\\_150\\_180507\\_stanowisko\\_46\\_Intuniv\\_import.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/051/SRP/U_17_150_180507_stanowisko_46_Intuniv_import.pdf)

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.11.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	#18 and #21 Filters: English, Polish	35
#23	#18 and #21 Filters: English	35
#22	#18 and #21	36
#21	#19 or #20	1 077
#20	(intuniv[Title/Abstract]) OR (Guanfacine[Title/Abstract])	967
#19	((Guanfacine[MeSH Terms]) OR (guanfacine hydrochloride[MeSH Terms])) OR (guanfacine monohydrochloride[MeSH Terms])	706
#18	#4 or #5	5 923
#5	Tourette*[Title/Abstract]	5 404
#4	(tourette syndrome[MeSH Terms]) OR (gilles de la Tourette syndrome[MeSH Terms])	4 339

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 17.11.2020 r.)

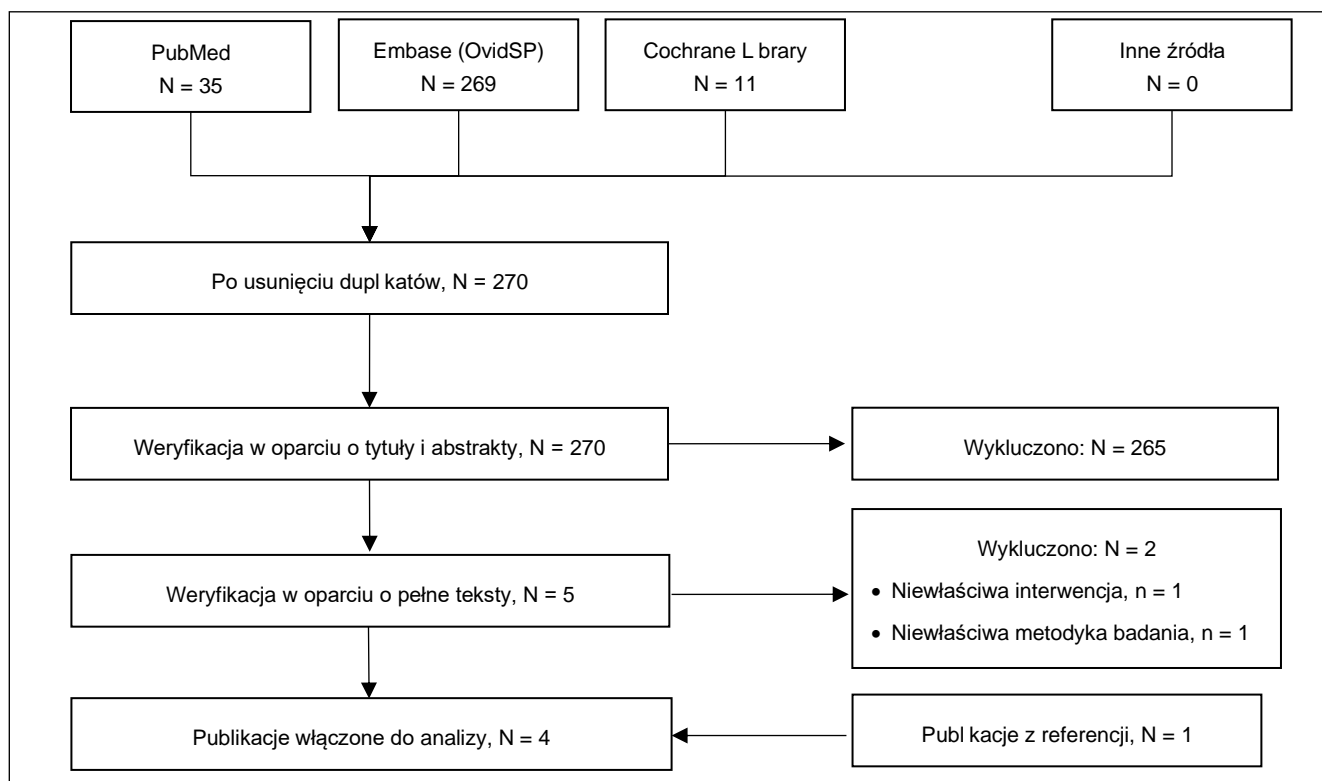
Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(intuniv or Guanfacine).ab,kw,ti.	1301
2	exp guanfacine/	3276
3	1 or 2	3364
4	"Tourette*".ab,kw,ti.	6933
5	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8039
6	4 or 5	8887
7	3 and 6	281
8	limit 7 to (human and (english or polish))	269

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 17.11.2020 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(intuniv):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#2	(Guanfacine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	317
#3	MeSH descriptor: [Guanfacine] explode all trees	178
#4	#1 or #2 or #3	317
#5	(Tourette*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	491
#6	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	252
#7	#5 or #6	491
#8	#4 and #7	11

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA



### Lista publikacji wykluczonych

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Chappell P.B.; Riddle M.A.; Scahill L.; Lynch K.A.; Schultz R.; Arnsten A.; Leckman J.F.; Cohen D.J. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: Preliminary clinical experience. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> / 1995;34(9):1140-1146	W badaniu podawano guanfacynę w postaci tabletek (prawdopodobnie produkt leczniczy Tenex)
Guanfacine in Children With Tic Disorders. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01547000">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01547000</a>	Badanie Murphy 2017 włączone do niniejszej analizy klinicznej