



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Orap (pimozyd) we wskazaniach:
przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne),
zespół tików głosowych i ruchowych
(zespół Giles de la Tourette), zespół Leigha**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.21.2023

Data ukończenia: 14 grudnia 2023 r.

Wykaz skrótów

ACT	terapia akceptacji i zaangażowania (<i>ang. acceptance and commitment therapy</i>)
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (<i>ang. attention deficit hyperactivity disorder</i>)
AE	zdarzenia niepożądane (<i>ang. adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CBIT	kompleksowa behawioralna interwencja w tikach (<i>ang. comprehensive behavioural tik intervention</i>)
CCMD	Chińska Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych (<i>ang. The Chinese Classification of Mental Disorders</i>)
CGI	skala globalnego wrażenia klinicznego (<i>ang. Clinical Global Impression</i>)
DBD	destrukcyjne zaburzenia zachowania (<i>ang. disruptive behaviour disorder</i>)
DBS	głęboka stymulacja mózgu (<i>ang. deep brain stimulation</i>)
DSM	Podręcznik diagnostyczny i statystyczny zaburzeń psychicznych, wydanie trzecie (<i>ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach (<i>ang. evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
ERP	terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji (<i>ang. exposure and response prevention</i>)
GTS	Zespół Gillesa de la Tourette'a (<i>ang. Gilles de la Tourette syndrome</i>)
HRT	technika odwracania nawyku (<i>ang. habit reversal training</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>ang. health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10
OCD	zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (<i>ang. obsessive compulsive behaviour</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PTS	psychoedukacja i psychoterapia podtrzymująca (<i>ang. psychoeducation and supportive psychotherapy</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<i>ang. randomized controlled trial</i>)
SSRI	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (<i>ang. selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
QTc	skorygowany odstęp QT (<i>ang. corrected QT interval</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSGS	globalna skala zespołu Tourette'a (<i>ang. Tourette Syndrome Global Scale</i>)
TSSS	skala nasilenia zespołu Tourette'a (<i>ang. Tourette Syndrome Severity Scale</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
YGTS	globalna skala nasilenia Tików Yale'a (<i>ang. Yale Global Tic Severity Scale</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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 szarym** 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Problem zdrowotny	7
2.1. Zespół tików ruchowych lub głosowych zespół Giles de la Tourette'a (ICD-10: F95.2)	7
2.2. Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) (ICD-10: F95.1)	9
2.3. Zespół Leigha (ICD-10: G31.8)	10
2.4. Liczebność populacji	11
3. Rekomendacje kliniczne	14
4. Wskazanie dowodów naukowych	19
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
4.2. Opis badań włączonych do analizy	19
4.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	22
4.4. Podsumowanie i ograniczenia analizy	23
5. Opinie ekspertów klinicznych	24
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 26	
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
7. Podsumowanie	30
8. Źródła.....	34
9. Załączniki.....	35
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	35

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr: OT.4311.9.2017 Orap. Lek podlegał wcześniejszym ocenom Agencji w 2013 r. jak i w 2018 r. Uprzednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydium), we wskazaniach zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha (SRP nr 59/2013¹, RPA nr 40/2013²). Natomiast, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydium) tabletki á 1 mg i 4 mg, we wskazaniach przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette) oraz niezasadne we wskazaniu zespół Leigha (SRP nr 13/2018³, RPA nr 12/2018⁴).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1992.2023.2.KB z dnia 27.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Orap w ramach importu docelowego w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Orap, pimozydium wynosi 13,44 zł za 30 tabletek po 1 mg oraz 30,62 zł za 30 tabletek po 4 mg. Jest to cena sprzedaży do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r.).

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. produkt leczniczy Orap zrefundowano u:

- 1 pacjenta w dawce 1 mg na łączną kwotę 120,96 zł (9 opak.) oraz u 2 pacjentów w dawce 4 mg na łączną kwotę 734,88 zł (24 opak.) we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne),
- 4 pacjentów w dawce 1 mg na łączną kwotę 1 008,00 zł (75 opak.) oraz u 9 pacjentów w dawce 4 mg na łączną kwotę 6 491,44 zł (212 opak.) we wskazaniu zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette),
- 1 pacjenta w dawce 4 mg na łączną kwotę 918,60 zł (30 opak.) we wskazaniu zespół Leigha.

Łączna kwota na jaką wydano zgody na refundację wyniosła 9 273,88 zł.

W wyżej wskazanym okresie nie sprowadzono innych produktów leczniczych bądź środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/034/SRP/U_9_148_130408_stanowisko_59_Orap\(pimozydium\)_Tourette.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/034/SRP/U_9_148_130408_stanowisko_59_Orap(pimozydium)_Tourette.pdf) [data dostępu: 02.11.2023 r.]

²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/034/REK/RP_40_2013_Orap.pdf [data dostępu: 02.11.2023 r.]

³https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/180/SRP/U_3_21_180115_stanowisko_13_ORAP_pimozydium_import_docelowy.pdf [data dostępu: 02.11.2023 r.]

⁴https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/180/REK/RP_12_2018_Orap.pdf [data dostępu: 02.11.2023 r.]

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Orap w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r.

Wskazanie	Produkt leczniczy	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)	Orap, Pimozydum, tabletki 1 mg	1	3	9	120,96	-
	Orap, Pimozydum, tabletki 4 mg	2	2	24	734,88	-
Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette)	Orap, Pimozydum, tabletki 1 mg	4	8	75	1 008,00	-
	Orap, Pimozydum, tabletki 4 mg	9	21	212	6 491,44	-
Zespół Leigha	Orap, Pimozydum, tabletki 4 mg	1	3	30	918,60	-

2. Problem zdrowotny

2.1. Zespół tików ruchowych lub głosowych zespół Gilles de la Tourette'a (ICD-10: F95.2)

Definicja

Zespół Gillesa de la Tourette'a (ang. *Gilles de la Tourett syndrome*, GTS) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Choroba może być zdiagnozowana, jeśli rozpoczęła się przed 21 r.ż. Chory w sprzyjających okolicznościach jest zdolny do powstrzymania tików, jednak po krótkim czasie dochodzi do jego ujawnienia się, często ze wzmożoną siłą.

Źródło: OT.4311.9.2017, *Medycyna praktyczna* (data dostępu: 3.11.2023)

Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza choroby nie jest poznana. Istnieją przypuszczenia dotyczące zwiększonego gromadzenia dopaminy i jej uwalniania w prądkowiu oraz hipoteza autoimmunologiczna, w której jako przyczynę choroby upatruje się zakażenie paciorkowcem. Istnieje również prawdopodobieństwo, iż choroba ma podłoże genetyczne. W przypadku występowania GTS u jednego z rodziców, ryzyko wystąpienia u dziecka wynosi 15% oraz 8% w przypadku choroby rodzeństwa. Z GTS współwystępują też inne choroby, takie jak ADHD i zaburzenia obsesyjno-kompulsywne.

Źródło: OT.4311.9.2017, *Medycyna praktyczna* (data dostępu: 3.11.2023)

Epidemiologia

Częstość występowania GTS w populacji polskiej wśród dzieci w wieku 12-15 lat wynosi 0,6%, natomiast u osób powyżej 18. roku życia – 0,05%, czyli 15-20 razy rzadziej.

Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety – w stosunku około 4:1. GTS występuje we wszystkich kulturach oraz grupach etnicznych.

Źródło: *Rekomendacje ekspertów 2018, Medycyna praktyczna* (data dostępu: 3.11.2023)

Objawy kliniczne

Zespół Tourette'a pojawia się nagle między 2. a 15. rokiem życia, najczęściej występuje w wieku 7 lat. Pierwszymi objawami są zazwyczaj tiki motoryczne twarzy: mruganie oczami lub wykrzywanie ust. Z biegiem czasu pojawiają się tiki bardziej złożone, takie jak: oblizywanie się, pociąganie nosem, plucie, uderzanie, podskakiwanie, itp. Tiki wokalne zazwyczaj pojawiają się nieco później, przeciętnie w wieku 11 lat.

Zmienność objawów następuje wraz z upływem czasu, dotyczy lokalizacji anatomicznej, liczby, częstotliwości, złożoności oraz nasilenia tików. Tiki mogą się nasilać lub zmniejszać, mogą następować także okresy remisji. Na nasilenie tików może mieć wpływ szereg różnych czynników. Zaliczyć do nich można: stres, uczucie niepokoju, znudzenia, zmęczenia, rozdrażnienia, podekscytowania, a także stosowanie niektórych substancji chemicznych, takich jak: alkohol, kofeina czy amfetamina. Tiki częściej pojawiają się wieczorem lub przy większej temperaturze otoczenia.

Tiki można podzielić na proste (krótkotrwały skurcz) i złożone (nagle, skoordynowane, mimowolne ruchy, często poprzedzone nieprzyjemnym odczuciem, które zmniejsza się po wykonaniu czynności). Tiki nasilają się w chwili opowiadania o nich. Istnieje możliwość krótkotrwałego powstrzymania tików, co wiąże się z odczuwaniem zwiększonego napięcia, a następnie zwiększeniem objawów.

Najczęściej tiki osiągają swoją maksymalną intensywność w wieku ok. 10 lat, po tym okresie mogą zacząć się zmniejszać.

U wielu chorych mogą również występować zaburzenia uwagi i koncentracji.

Źródło: OT.4311.9.2017, *Medycyna praktyczna* (data dostępu: 3.11.2023)

Diagnostyka

Diagnostyka różnicowa obejmuje zaburzenia, których objawy mają charakter mimowolnych ruchów/wokalizacji lub podobnych do nich. Cechy, na które należy zwrócić uwagę, to charakterystyczna dla tików możliwość powstrzymania się od ich wykonywania przez pewien czas oraz doświadczanie przez pacjenta tiku jako (przynajmniej częściowo) zamierzonego zachowania ukierunkowanego na zmniejszenie przeżywanego napięcia, albo wywołanego przez poprzedzający bodziec zmysłowy. W odróżnieniu od tików większość objawów je przypominających nie jest możliwa do skontrolowania, co oznacza, że chory nie jest w stanie wpływać w żaden sposób na ich obecność.

Według klasyfikacji ICD-10 tiki można podzielić na następujące zespoły chorobowe:

F95.0 Tiki przemijające

A. Pojedyncze lub liczne tiki ruchowe albo głosowe, albo jedno i drugie występują wielokrotnie w ciągu dnia, przez większość dni okresu trwającego co najmniej 4 tygodnie.

B. Zaburzenia trwają 12 miesięcy lub krócej.

C. W wywiadzie nie ma objawów zespołu de la Tourette`a i zaburzenie nie jest wynikiem stanu somatycznego ani ubocznych skutków podawania leków.

D. Początek przed 18. rokiem życia.

F95.1 Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)

A. Tiki ruchowe albo głosowe, lecz nie jedno i drugie, występują wielokrotnie w ciągu dnia, przez większość dni okresu trwającego co najmniej 12 miesięcy.

B. W ciągu tego roku nie było remisji trwającej dłużej niż 2 miesiące.

C. W wywiadzie nie ma objawów zespołu de la Tourette`a i zaburzenie nie jest wynikiem stanu somatycznego ani ubocznych skutków podawania leków.

D. Początek przed 18. rokiem życia.

F95.2 Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette`a)

A. Liczne tiki ruchowe oraz jeden lub więcej tików głosowych występowały w jakimś czasie w okresie trwania zaburzenia, lecz niekoniecznie jednocześnie.

B. Tiki występowały wiele razy w ciągu dnia, niemal każdego dnia, dłużej niż rok, bez remisji trwającej w danym roku dłużej niż dwa miesiące.

C. Początek przed 18. rokiem życia

F95.8 Inne tiki

F95.9 Tiki nie określone

Nie zalecana kategoria resztkowa dla zaburzeń, które spełniają ogólne kryteria tików, lecz nie można określić ich specyficznej postaci lub które nie spełniają kryteriów F95.0, F95.1, F95.2.

Źródło: Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a – rekomendacje grupy ekspertów – P.Janik i wsp., 2018 (data dostępu 05.12.2023 r.)

Leczenie

GTS jest chorobą nieuleczalną, choć nasilenie objawów może być bardzo różne. Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów.

Podstawowym postępowaniem jest edukacja chorych. Możliwe jest także stosowanie interwencji psychoterapeutycznej, takiej jak terapia poznawczo-behawioralna. Większość ludzi z GTS nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie stosuje się środki farmakologiczne.

W przypadku osób, cierpiących na GTS, stosuje się:

- α 2-agonistów: klonidyna
- leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji: pimozyd, haloperydol
- leki przeciwpsychotyczne nowszych generacji: aripiprazol, rysperydon, tiapryd, sulpiryd, zyprazydon
- leki przeciwpadaczkowe: topiramata, klonazepam

Żaden środek farmakologiczny nie powoduje trwałego i całkowitego wyeliminowania tików. Co więcej, działanie leków niesie za sobą wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych (sztywność i drżenia mięśni, kłopoty z koncentracją uwagi, osłabienie funkcji poznawczych, bezsenność, niepokój nocny, suchość w ustach, bóle i zawroty głowy, nudności, utrata apetytu, zmęczenie, kłopoty ze snem). Dlatego ważne jest, aby leczenie było zindywidualizowane.

Poza wyżej wymienionymi metodami stosuje się również EEG-Biofeedback. Jest to rodzaj terapii, dzięki której pacjent, w sposób świadomy, uczy się zmieniać wzorzec wytwarzanych w mózgu fal, tak aby mózg pracował wydajniej i szybciej. Sygnał EEG z jednego lub dwóch punktów jest przetwarzany na zrozumiałą dla pacjenta formę graficzną i jest odzwierciedleniem stanu umysłu pacjenta. Dzięki temu sprzężeniu zwrotnemu, pacjent wie, kiedy np. jest skoncentrowany, a kiedy nie. Pozwala to nauczyć się kontrolowania reakcji własnego mózgu, a dzięki temu takiego modyfikowania jego pracy, aby funkcjonował efektywnie.

Źródło: OT.4311.9.2017, *Medycyna praktyczna* (data dostępu: 3.11.2023)

Rokowanie

GTS jest zaburzeniem przewlekłym. Tiki mogą różnić się u poszczególnych osób stopniem intensywności – objawy choroby mogą być łagodne i pozwalają na prowadzenie normalnego stylu życia. Część pacjentów może nie być świadoma swojej choroby. Tiki mijają u połowy pacjentów do 18 r.ż. W ciężkich przypadkach choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole, w pracy, a także w innych ważnych sferach życia i trwa do końca życia. Zaobserwować można czasowe ustępowanie i następnie nawroty choroby. Najczęściej jednak zaburzenie to przybiera umiarkowaną postać.

Źródło: OT.4311.9.2017, *Medycyna praktyczna* (data dostępu: 3.11.2023)

2.2. Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) (ICD-10: F95.1)

Definicja

Tiki to nagłe, mimowolne, powtarzające się ruchy lub dźwięki. Przewlekłe tiki ruchowe lub wokalne to tiki pierwotne, sporadyczne, które trwają > 1 roku.

Epidemiologia

Częstość występowania przewlekłych tików ruchowych wynosi 1,65% oraz przewlekłych tików głosowych – 0,69% u dzieci między 5 a 18 rokiem życia. Z uwagi na trudności w postawieniu przez lekarza właściwej diagnozy dane epidemiologiczne niosą za sobą prawdopodobieństwo błędu. Częstość tików przewlekłych oceniana jest na 0,1 do 0,3%.

Źródło: OT.4311.9.2017

Etiologia i patogenez

Etiologia i patogenez choroby nie są poznane.

Obraz kliniczny

Pacjenci z przewlekłą chorobą tikową charakteryzują się występowaniem tylko jednego rodzaju tików.

Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Źródło: OT.4311.9.2017

Diagnostyka

F95.1 Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)

A. Tiki ruchowe albo głosowe, lecz nie jedno i drugie, występują wielokrotnie w ciągu dnia, przez większość dni okresu trwającego co najmniej 12 miesięcy.

B. W ciągu tego roku nie było remisji trwającej dłużej niż 2 miesiące.

C. W wywiadzie nie ma objawów zespołu de la Tourette'a i zaburzenie nie jest wynikiem stanu somatycznego ani ubocznych skutków podawania leków.

D. Początek przed 18. rokiem życia.

Źródło: *Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a – rekomendacje grupy ekspertów – P.Janik i wsp., 2018* (data dostępu 05.12.2023 r.)

Leczenie i cele leczenia

W przewlekłych tikach ruchowych lub głosowych o łagodnym przebiegu farmakoterapia nie jest wskazana. Leczenie farmakologiczne powinno być jednak brane pod uwagę u tych chorych, u których tiki w istotny sposób zaburzają funkcjonowanie. Rozpoczęcie terapii farmakologicznej jest zawsze trudne, ponieważ większość leków skutecznych w leczeniu zaburzeń tikowych ma poważne działania niepożądane. Przewlekłe tiki ruchowe i głosowe o umiarkowanym lub poważnym nasileniu leczy się w ten sam sposób GTS.

Źródło: OT.4311.9.2017

Rokowanie

Zaburzenia związane z tikami są klinicznie bardzo zróżnicowane, przy czym najbardziej oczywistym i ich widocznym objawem jest komponenta ruchowa. Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność przeprowadzenia bardzo wszechstronnej oceny tych zaburzeń. Przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie przeanalizować zróżnicowany obraz kliniczny, choroby współistniejące, dodatkowe zaburzenia oraz związane z nimi zjawiska. Można to zrobić w placówkach pediatrycznych, ale czasami korzystniejsze jest skierowanie pacjenta do specjalistycznego, wielodyscyplinarnego zespołu. Mimo całej złożoności opisywanych zaburzeń rokowanie jest zazwyczaj dobre, a większość młodych ludzi z tikami prowadzi zdrowe i szczęśliwe życie.

Źródło: *Medycyna Praktyczna*, <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/208308,diagnostyka-i-leczenie-tikow-u-dzieci.1> (data dostępu: 14.12.2023 r.)

2.3. Zespół Leigha (ICD-10: G31.8)

Definicja

Zespół Leigha (podostra martwiejąca encefalopatia) jest progresywną chorobą neurometaboliczną, która prowadzi do degeneracji ośrodkowego układu nerwowego i w konsekwencji wczesnej śmierci. Charakteryzuje się obecnością symetrycznych ognisk martwiczych w strukturach podkorowych, pniu mózgu oraz rdzeniu kręgowym. W chorobie dochodzi do zaburzenia procesów oddychania komórkowego, co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię.

Źródło: OT.4311.9.2017, Zilber 2023

Epidemiologia

Choroba występuje z częstością 1:36 000 urodzeń. Według portalu orpha.net częstość występowania choroby szacuje się na 1-9 przypadków na 100 000 osób. Zespół Leigha dotyka z taką samą częstością niemowlęta płci męskiej i żeńskiej.

Źródło: OT.4311.9.2017, Orphanet

Etiologia i patogeneza

Zespół Leigha jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, związany z chromosomem X lub związany z dziedziczeniem mitochondrialnym. Zidentyfikowano ponad 110 mutacji, które mogą prowadzić do wystąpienia choroby. Zespół Leigha może mieć kilka przyczyn, które wpływają na oddychania tlenowe: od defektu kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej do zaburzeń szlaku fosforylacji oksydacyjnej.

Zaburzenia biochemiczne, do których dochodzi w zespole Leigha są różnorodne, jednak wszystkie prowadzą do upośledzenia mechanizmu oksydacyjnego. Tkanki, które nie są zaopatrywane w odpowiednią dawkę energii zazwyczaj obumierają. Pierwsze nieodwracalne zmiany mogą dotyczyć komórek wymagających dużej ilości energii, takich jak mózg, co jest przyczyną upośledzenia umysłowego i opóźnienia rozwoju. W zespole Leigha wiele części mózgu dotkniętych ulega uszkodzeniu, wliczając jądra podstawne, których funkcja związana jest z kontrolą ruchów, pień mózgu odpowiedzialny za funkcję oddychania, połykania, widzenie i słyszenie oraz mózdzek, który odpowiada za utrzymanie równowagi ciała oraz zależne od woli ruchy mięśni.

Źródło: OT.4311.9.2017, Zilber 2023

Obraz kliniczny

Zazwyczaj początek objawów występuje u dzieci przed 12. miesiącem życia. W rzadkich przypadkach objawy ujawniają się w okresie młodzieńczym lub w okresie wczesnej dorosłości. Początkowo u dziecka mogą występować zaburzenia oddychania, trudności w karmieniu i cichy płacz.

Do objawów związanych z zespołem Leigha zalicza się:

- hipotonię (obniżone napięcie mięśniowe);

- wymioty;
- ataksję (zaburzenie równowagi bądź koordynacji ruchów);
- mały przyrost masy ciała;
- opóźnienie rozwoju;
- padaczkę;
- kwasicę mleczanową;
- zaburzenia oddychania;
- zaburzenie funkcji nerek;
- zaburzenia widzenia i słuchu;
- oftalmoplegię (porażenie niektórych lub wszystkich mięśni oka – jest typowym objawem wraz z atrofią optyczną (zwyrodnienie nerwu wzrokowego) oraz retinopatią barwnikową, która w konsekwencji prowadzi do ślepoty).

Należy zauważyć, iż występowanie epilepsji jest stosunkowo rzadkie.

Źródło: OT.4311.9.2017

Rokowanie

Na początku rozwój chorego przebiega prawidłowo, jednak z czasem można zaobserwować regres. Rokowanie jest niepomyślne, zwłaszcza dla chorych z postacią zespołu Leigha spowodowanego niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej. Nieco lepsze rokowanie dotyczy chorych, u których stwierdzono częściowe niedobory enzymów. Pacjenci umierają zazwyczaj w okresie niemowlęcym lub w dzieciństwie. Część dzieci nie dożywa okresu nastoletniego.

Źródło: OT.4311.9.2017

Diagnostyka

W celu diagnozy należy wykonać obrazowanie mózgu, w którym widać odpowiedni układ zmian w pniu mózgu i jądrach podstawnych często w połączeniu z leukodystrofią i zanikiem mózgu. Można wykryć podwyższony poziom mleczanów w płynie mózgowo-rdzeniowym a czasem we krwi.

Źródło: Orphanet (data dostępu: 03.11.2023 r.)

Leczenie i cele leczenia

Choroba Leigha jest nieuleczalna i jak dotąd brak jest skutecznych metod leczenia przyczynowego. W celu utrzymania odpowiedniej jakości życia zaleca się suplementację witamin lub kofaktorów, w tym witaminy B1 (tiamina) oraz witaminy B2 (ryboflawina) i koenzymu Q10. Ich skuteczność zależy od wady podstawowej.

Kwasicę mleczanową wyrównuje się z zastosowaniem wodorowęglanu sodu lub cytrynianu sodu.

Chorzy z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej, powinni stosować dietę ketogeniczną.

Źródło: OT.4311.9.2017, Orphanet (data dostępu: 03.11.2023 r.)

2.4. Liczebność populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2022 liczebność pacjentów ogółem wynosiła:

- od 2,8 tys. do 3,9 tys. osób w skali roku z rozpoznaniem inne określone choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego (ICD-10: G31.8), obejmującym 3 jednostki chorobowe⁵, w tym podostrą martwiczą encefalopatię tj. zespół Leigha. Zatem wnioskowanie odnośnie do liczebności populacji zgodnej z ocenianym wskazaniem jest znacznie ograniczone;
- od 1,5 tys. do 1,9 tys. osób w skali roku z rozpoznaniem przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (ICD-10: F95.1);
- od 0,5 tys. do 1,5 tys. osób w skali roku z rozpoznaniem zespół tików głosowych i ruchowych [Gilles'a de la Tourette] (ICD-10: F95.2).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁵ Zwyrodnienie istoty szarej [choroba Alpersa]; Otępienie (choroba) z ciałkami Lewy'ego; Podostra martwicza encefalopatia [zespół Leigha]

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem inne określone choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego (ICD-10: G31.8), przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (ICD-10: F95.1) oraz rozpoznaniem zespół tików głosowych i ruchowych [Gilles'a de la Tourette] (ICD-10: F95.2) w okresie 2014 r. – 2022 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G31.8 i/lub F95.1 i/lub F95.2	Ogółem	4748	4962	5519	5838	6040	6328	5725	6384	7033
	<18 lat	1732	1802	1937	1943	1874	2012	2029	2352	2596
	≥ 18 lat	3023	3166	3589	3911	4171	4327	3708	4051	4474
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G31.8	Ogółem	2834	2956	3324	3604	3798	3856	3188	3405	3650
	<18 lat	84	88	86	85	75	85	80	91	108
	≥ 18 lat	2750	2868	3239	3521	3723	3773	3108	3315	3544
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: F95.1	Ogółem	1508	1579	1696	1711	1665	1640	1596	1802	1946
	<18 lat	1384	1447	1531	1521	1441	1417	1354	1520	1620
	≥ 18 lat	125	135	168	196	225	229	246	287	335
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: F95.2	Ogółem	476	492	569	594	645	928	1040	1301	1549
	<18 lat	322	321	376	398	418	589	677	840	960
	≥ 18 lat	160	173	196	204	231	342	370	474	615

Dane epidemiologiczne

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Janik 2018⁶ częstość występowania GTS określona dla populacji dzieci 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 GTS na 0,6% wśród dzieci w wieku 12-15 lat. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5. a 18. rokiem życia. Z kolei tiki u osób dorosłych występują znacznie rzadziej i dotyczą 0,08% populacji w tej grupie wiekowej. Częstość występowania GTS u osób powyżej 18. roku życia szacuje się na 0,05%, czyli występuje 15–20 razy rzadziej niż u dzieci.

Uwzględniając dane GUS dotyczące liczebności ludności w Polsce w 2023 r. wielkość populacji wynosi:

- 41 723 dla GTS wśród dzieci między 5. a 18. rokiem życia, 24 629 wśród populacji osób dorosłych.
- 86 054 osób w przypadku przewlekłych tików ruchowych oraz 35 986 osób w odniesieniu do przewlekłych tików głosowych wśród populacji dzieci między 5. a 18. rokiem życia.

Tabela 3. Ludność wg wieku w Polsce stan w dniu 30 VI 2023 r. (źródło dane GUS)⁷

Wiek	Liczebność
0-4 lata	1 696 332
5-17 lat	5 215 369
≥ 18 lat	30 786 593
Ogółem	37 698 294

Opinie ekspertów klinicznych

W celu weryfikacji oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniach. W opinii prof. Sergiusza Józwiaka, Konsultanta ds. Chorób Rzadkich Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD), oceniania technologia mogłaby być zastosowana u 2000 osób z przewlekłymi tikami ruchowymi bądź

⁶ Publikacja stanowiła rekomendację grupy ekspertów w zakresie postępowania w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a – w dokumencie wykorzystano dane dot. epidemiologii z badań Knight 2012 oraz Stefanoff 2008.

⁷ <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 07.12.2023 r.)

głosowymi, 500 osób z GTS oraz 20 osób z zespołem Leigha po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego.

Tabela 4. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Wskazanie	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant ds. Chorób Rzadkich IPCZD
Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)	Obecna liczba chorych w Polsce	38 000
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	5 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją <u>w ramach importu docelowego</u>	2 000
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Własne
Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette)	Obecna liczba chorych w Polsce	16 000
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	2 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją <u>w ramach importu docelowego</u>	500
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Własne
zespół Leigha	Obecna liczba chorych w Polsce	750
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	50
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją <u>w ramach importu docelowego</u>	20
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Własne

3. Rekomendacje kliniczne

W dniach 02.11.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. produktu leczniczego Orap z roku 2018 (nr: OT.4311.9.2017) we wskazaniach zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTNeuro) <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) <https://psychiatria.org.pl/>
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) <https://www.aacap.org/>
- European Psychiatric Association (EPA) <https://www.europsy.net/>
- European Academy of Neurology (EAN) <https://www.ean.org/>
- American Academy of Neurology (AAN) <https://www.aan.com>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: zespół tików przejściowych, zespół tików przewlekłych, zespół Tourette'a, choroba Leigha, wytyczne, rekomendacje, konsensus, Tourette syndrome, Leigh syndrome, Leigh disease, provisional tic disorder, transient tic disorder, chronic tic disorders, guidelines, recommendation, consensus.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z zespołem Gilles de la Tourette'a (ang. *Gilles de la Tourette syndrome*, GTS) oraz innych zaburzeń tikowych: Polska Grupa Ekspertów 2018, Grupa Robocza PTP 2021, AAN 2019, ESSTS 2021a (aktualizacja ESSTS z 2011 r.) oraz ESSTS 2021b.

Wytyczne Polska Grupa Ekspertów 2018, AAN 2019 oraz ESSTS 2021a wskazują na zasadność stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym również pimozydu), leków przeciwpadaczkowych oraz α 2-agonistów, jako możliwe opcje leczenia zaburzeń tikowych. Pimozyd i haloperydol (typowe leki przeciwpsychotyczne) wymieniane są jako terapie dalszych linii, w przypadku pacjentów z nasilonymi objawami lub w przypadku choroby opornej. W przypadku współwystępowania ADHD zaleca się stosowanie α 2-agonistów (klonidyny lub guanfacyny). Dodatkowo, autorzy ESSTS 2021a przytaczają dane zebrane z ankiet od klinicystów ukazujące zmienny trend preferowanego leczenia pomiędzy 2011 a 2019 r., gdzie można zaobserwować zmniejszenie preferencji co do stosowania pimozydu. Z kolei, w wytycznych PTP autorzy wskazują, że leki przeciwpsychotyczne są najskuteczniejszą terapią w zaburzeniach tikowych, jednak są stosowane po psychoterapii. Jako dostępną opcję leczenia wymieniają aripiprazol.

Wytyczne ESSTS 2021b wymieniają nefarmakologiczne terapie dostępne w leczeniu GTS i tików. Leczeniem pierwszego wyboru jest psychoedukacja (choć nie jest zalecana jako jedyna opcja leczenia), a następnie terapia behawioralna (największa skuteczność). Wytyczne wymieniają też interwencje poznawcze i interwencje „trzeciej fali” jako alternatywne terapie oraz opisują możliwość stosowania terapii na odległość.

Pimozyd został wskazany jako kolejna z opcji leczenia GTS oraz tików w poprzednio odnalezionych wytycznych klinicznych. W raporcie z 2013 roku opisano 2 rekomendacje: ESSTS 2011 oraz Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders (Pharmacotherapy, 2012). W ESSTS 2011 opisano leczenie pacjentów z GTS oraz zaburzeniami tikowymi, gdzie w pierwszej linii zaleca się stosowanie rysperydonu, a następnie pimozydu oraz haloperydolu. W dokumencie Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders (Pharmacotherapy, 2012) autorzy zalecają stosowanie klonidyny oraz guanfacyny w leczeniu tików u dzieci. W aktualizacji raportu z 2018 roku uwzględniono rekomendacje AACAP 2013, z których wynika że haloperydol i pimozyd są również stosowane w dalszych liniach leczenia.

Obecnie ani w ramach opracowywania poprzednich raportów, nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia zespołu Leigha.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd zaleceń wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Grupa robocza PTP 2021</p> <p><u>źródło</u> <u>finansowania</u>: brak <u>konflikt interesów</u>: brak informacji dotyczącej konfliktu interesów</p>	<p><u>Stosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z zaburzeniami tikowymi</u></p> <p>Leki przeciwpsychotyczne są najskuteczniejszą terapią w zaburzeniach tikowych (I, B), jednak wykazują szereg działań niepożądanych, w tym nieodwracalne.</p> <p>Farmakoterapię u dzieci stosuje się jedynie w przypadku niepowodzenia psychoterapii lub gdy tiki zaburzają funkcjonowanie.</p> <p>Wykazano skuteczność stosowania aripiprazolu u dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <p><i>I – istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny,</i></p> <p><i>II – dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności określonego sposobu leczenia,</i></p> <p><i>IIa – większość dowodów/ opinii potwierdza skuteczność/przydatność leczenia,</i></p> <p><i>IIb – przydatność/skuteczność nie została wystarczająco potwierdzona w badaniach lub opiniach,</i></p> <p><i>III – istnieją dowody naukowe lub panuje powszechne przekonanie, że dany sposób leczenia nie jest przydatny/skuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych EBM:</i></p> <p><i>A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz,</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji,</i></p> <p><i>C – zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
<p>Polska Grupa Ekspertów 2018</p> <p><u>źródło</u> <u>finansowania</u>: brak <u>konflikt interesów</u>: brak informacji dotyczącej konfliktu interesów</p>	<p><u>Leczenie tików oraz tików w GTS</u></p> <p>Interwencje behawioralne są zalecane jako oddziaływania pierwszego wyboru przede wszystkim w przypadku tików o umiarkowanym nasileniu, ponieważ w przypadkach o znacznym nasileniu efekty nie są do końca zadowalające.</p> <p><u>Metody leczenia behawioralnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odwracanie nawyku • ekspozycja z powstrzymaniem reakcji • kompleksowy plan oddziaływań • analiza funkcjonalna • treningi relaksacyjne • terapia poznawczo-behawioralna • samomonitorowanie/metody kalendarzykowe • nasiloną praktykę negatywną • sprzężenie zwrotne (ang. biofeedback) <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></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>Leczenie farmakologiczne jest jedynie leczeniem objawowym.</p> <p>Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku, powoli zwiększać (aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych) oraz stopniowo odstawiać leki (możliwe nasilenie tików).</p> <p>Zaleca się stosowanie monoterapii; nie należy stosować dwóch i więcej neuroleptyków jednocześnie.</p> <p>Politerapia jest możliwa i wskazana gdy tikom towarzyszą nasilone zaburzenia psychiatryczne (np. lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI] + neuroleptyk z powodu współistniejących zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych) lub wyjątkowo lekami o różnych mechanizmach działania w przypadku ciężkich i lekoopornych 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>Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się aripiprazol.</p> <p>W sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę.</p> <p>Jeśli występują nasilone działania niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków neuroleptycznych, to należy rozważyć zastosowanie klonidyny jako leku drugiego wyboru.</p> <p>Neuroleptyki (pimozyd lub haloperydol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát 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 (ang. deep brain stimulation, DBS) można rozważyć w sytuacji nieskuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																										
	<p>Tabela 6. Zalecenia dotyczące stosowania terapii farmakologicznej w GTS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 315 596 383">Grupa leków</th> <th data-bbox="600 315 767 383">Lek</th> <th data-bbox="770 315 967 383">Dawka początkowa [mg]</th> <th data-bbox="970 315 1259 383">Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]</th> <th data-bbox="1262 315 1449 383">Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 387 596 510" rowspan="5">Leki przeciwpsychotyczne nowszej generacji (atypowe)</td> <td data-bbox="600 387 767 409">Arypiprazol</td> <td data-bbox="770 387 967 409">2,5</td> <td data-bbox="970 387 1259 409">5–30</td> <td data-bbox="1262 387 1449 409">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 414 767 436">Risperyd</td> <td data-bbox="770 414 967 436">0,25</td> <td data-bbox="970 414 1259 436">0,25–6</td> <td data-bbox="1262 414 1449 436">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 441 767 463">Sulpiryd</td> <td data-bbox="770 441 967 463">50</td> <td data-bbox="970 441 1259 463">2–10 mg/kg mc. (200–400)</td> <td data-bbox="1262 441 1449 463">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 468 767 490">Tiapryd</td> <td data-bbox="770 468 967 490">50</td> <td data-bbox="970 468 1259 490">2–10 mg/kg mc. (300–900)</td> <td data-bbox="1262 468 1449 490">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 495 767 517">Zyprazydon</td> <td data-bbox="770 495 967 517">5</td> <td data-bbox="970 495 1259 517">5–40</td> <td data-bbox="1262 495 1449 517">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 521 596 622" rowspan="2">Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe)</td> <td data-bbox="600 521 767 544">Haloperydol</td> <td data-bbox="770 521 967 544">0,25–0,5</td> <td data-bbox="970 521 1259 544">0,25–15</td> <td data-bbox="1262 521 1449 544">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 548 767 571">Pimozyd</td> <td data-bbox="770 548 967 571">0,5</td> <td data-bbox="970 548 1259 571">1–8</td> <td data-bbox="1262 548 1449 571">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 627 596 649">α2-agoniści</td> <td data-bbox="600 627 767 649">Klonidyna</td> <td data-bbox="770 627 967 649">0,0375</td> <td data-bbox="970 627 1259 649">0,1–0,3</td> <td data-bbox="1262 627 1449 649">A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 654 596 698" rowspan="2">Leki przeciwpadaczkowe</td> <td data-bbox="600 654 767 676">Topiramát</td> <td data-bbox="770 654 967 676">25</td> <td data-bbox="970 654 1259 676">50–200</td> <td data-bbox="1262 654 1449 676">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 680 767 703">Klonazepam</td> <td data-bbox="770 680 967 703">0,5</td> <td data-bbox="970 680 1259 703">1,5–6</td> <td data-bbox="1262 680 1449 703">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 707 596 768" rowspan="2">Inne</td> <td data-bbox="600 707 767 730">Tetrabenazyňa</td> <td data-bbox="770 707 967 730">12,5</td> <td data-bbox="970 707 1259 730">37,5–150</td> <td data-bbox="1262 707 1449 730">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 734 767 768">Toksyna botulinowa</td> <td data-bbox="770 734 967 768">Różna</td> <td data-bbox="970 734 1259 768">Różna</td> <td data-bbox="1262 734 1449 768">Różna</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa leków	Lek	Dawka początkowa [mg]	Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]	Poziom rekomendacji	Leki przeciwpsychotyczne nowszej generacji (atypowe)	Arypiprazol	2,5	5–30	B	Risperyd	0,25	0,25–6	A	Sulpiryd	50	2–10 mg/kg mc. (200–400)	B	Tiapryd	50	2–10 mg/kg mc. (300–900)	B	Zyprazydon	5	5–40	B	Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe)	Haloperydol	0,25–0,5	0,25–15	A	Pimozyd	0,5	1–8	A	α 2-agoniści	Klonidyna	0,0375	0,1–0,3	A	Leki przeciwpadaczkowe	Topiramát	25	50–200	B	Klonazepam	0,5	1,5–6	C	Inne	Tetrabenazyňa	12,5	37,5–150	B	Toksyna botulinowa	Różna	Różna	Różna
Grupa leków	Lek	Dawka początkowa [mg]	Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]	Poziom rekomendacji																																																							
Leki przeciwpsychotyczne nowszej generacji (atypowe)	Arypiprazol	2,5	5–30	B																																																							
	Risperyd	0,25	0,25–6	A																																																							
	Sulpiryd	50	2–10 mg/kg mc. (200–400)	B																																																							
	Tiapryd	50	2–10 mg/kg mc. (300–900)	B																																																							
	Zyprazydon	5	5–40	B																																																							
Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe)	Haloperydol	0,25–0,5	0,25–15	A																																																							
	Pimozyd	0,5	1–8	A																																																							
α 2-agoniści	Klonidyna	0,0375	0,1–0,3	A																																																							
Leki przeciwpadaczkowe	Topiramát	25	50–200	B																																																							
	Klonazepam	0,5	1,5–6	C																																																							
Inne	Tetrabenazyňa	12,5	37,5–150	B																																																							
	Toksyna botulinowa	Różna	Różna	Różna																																																							
<p>AAN 2019 źródło finansowania: AAN konflikt interesów: część autorów zgłosiło konflikt interesów</p>	<p><u>Leczenie tików u pacjentów z zespołem tików przewlekłych oraz zespołem Gilles de la Tourette'a (ang. Gilles de la Tourette syndrome, GTS).</u></p> <p>Kompleksowa behawioralna interwencja w tikach (ang. <i>comprehensive behavioral intervention for tics</i>, CBIT) jest terapią z wyboru w leczeniu tików (poziom B), w tym z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi (ang. <i>obsessive-compulsive disorders</i>, OCD) i zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>, ADHD)</p> <p>Terapia z użyciem α2-agonistów (guanfacyna i klonidyna) może być skuteczna u osób ze współistniejącym ADHD w leczeniu obu chorób (poziom B).</p> <p>Przy stosowaniu guanfacyny o przedłużonym uwalnianiu należy monitorować skorygowany odstęp QT (ang. <i>corrected QT interval</i>, QTc), u pacjentów z historią zaburzeń kardiologicznych, stosujących inne leki wydłużające odstęp QT oraz u pacjentów, w których w rodzinie występował zespół wydłużonego odstępu QT (poziom A).</p> <p>Należy stopniowo zmniejszać dawki leków z grupy agonistów α2 adrenergicznych w celu uniknięcia przełomu nadciśnieniowego (poziom A).</p> <p>Leki przeciwpsychotyczne takie jak haloperydol, risperyd, aripiprazol i tiapryd najprawdopodobniej łagodzą nasilenie tików, podobnie jak pimozyd, zyprazydon i metoklopramid, choć te drugie z większą niepewnością.</p> <p>Nie ma dowodów wskazujących, które leki są skuteczniejsze.</p> <p>W porównaniu do placebo, w przypadku haloperydolu, pimozydu i risperydony występuje większe ryzyko wystąpienia zaburzeń poruszania, w przypadku risperydony i aripiprazolu zwiększenia masy ciała, ospałość przy stosowaniu risperydony, aripiprazolu i tiaprydu, większe ryzyko wystąpienia wydłużonego odstępu QT przy pimozydzie oraz zwiększone ryzyko wyższego poziomu prolaktyn przy haloperydolu, pimozydzie i metoklopramidzie.</p> <p>Możliwe jest stosowanie leków antypsychotycznych gdy korzyści przeważają nad ryzykiem (poziom C).</p> <p>Należy przepisywać jak najniższe skuteczne dawki leków antypsychotycznych (poziom A).</p> <p>Przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu leczenia pimozydem lub zyprazydonem należy wykonywać elektrokardiogram (EKG) i mierzyć odstęp QT lub jeżeli zostaną przepisane inne leki mogące wydłużyć odstęp QT (poziom A).</p> <p>W celu zaprzestania terapii lekami antypsychotycznymi, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres tygodni lub miesięcy, aby zapobiec pojawieniu się dyskinezy związanej z odstawieniem (poziom B).</p> <p>Możliwe jest stosowanie zastrzyków z toksyny botulinowej u młodzieży i dorosłych w celu zapobieganiu prostych miejscowo zlokalizowanych tików lub upośledzających albo agresywnych tików wokalnych gdy korzyści przeważają na ryzykiem (poziom C).</p> <p>Możliwe jest stosowanie topiramatu gdy korzyści przeważają na ryzykiem (poziom B).</p> <p>W przypadku GTS opornego na leczenie, możliwe jest stosowanie medycznej marihuany (poziom C), przy jak najniższej możliwej dawce (poziom A).</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <p><i>poziom A – najsilniejsze zalecenie, poparte najwyższej jakości dowodami. Wytyczne wskazują, że dane postępowanie powinno być zalecane w znaczącej większości przypadków, gdyż prawie wszyscy pacjenci odniosą korzyść.</i></p> <p><i>poziom B – słabsze zalecenie, poparte dowodami. Wytyczne wskazują, że dane postępowanie powinno być zalecane w większości przypadków, gdyż większość pacjentów odniesie korzyść.</i></p> <p><i>poziom C – najslabsze zalecenie, poparte dowodami niższej jakości. Wytyczne wskazują, że dane postępowanie może być zalecane w części przypadków, gdyż część pacjentów odniesie korzyść.</i></p>																																																										

Leczenie farmakologiczne pacjentów z zespołem Gilles de la Tourette'a (ang. Gilles de la Tourette syndrome, GTS) i innymi zaburzeniami tikowymi

Leki z grupy $\alpha 2$ -agonistów (klonidyna i guanfacyna) są częściej stosowane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, głównie u pacjentów z ADHD z łagodnymi objawami tikowymi. Stosowanie klonidyny może mieć większy efekt u dzieci ze współwystępującym ADHD.

Haloperydol jest stosowany u niewielkiej grupy opornych na inne formy leczenia pacjentów z GTS, ze względu na znaczące działania niepożądane.

Pimozyd jest zalecany jedynie u pacjentów z nasilonymi objawami GTS, z chorobą oporną na inne formy leczenia. Wykazuje znaczące działania niepożądane, choć mniejsze niż haloperydol.

Risperidon i aripiprazol posiadają wykazują korzystny profil skuteczności do bezpieczeństwa, przy czym risperidon miał większy pozytywny wpływ na krótkotermiowe funkcjonowanie w społeczeństwie, natomiast aripiprazol wykazuje korzystniejszy wpływ na profil metaboliczny.

Dane dotyczące skuteczności tiaprydu są sprzeczne.

Stosowanie toksyny botulinowej jest możliwe u pacjentów z miejscowymi motorycznymi i wokalnymi tikami.

W przypadku pacjentów u których występują OCD, możliwe jest stosowanie inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny. Lepsze wyniki obserwuje się przy podawaniu wysokich dawek, ale również większe działania uboczne.

Szczególnie skuteczna u pacjentów z GTS oraz OCD wydaje się terapia aripiprazolem i risperydonom.

Guanfacyna i klonidyna mogą być skuteczne w przypadku leczenia osób z zaburzeniem kontroli impulsów.

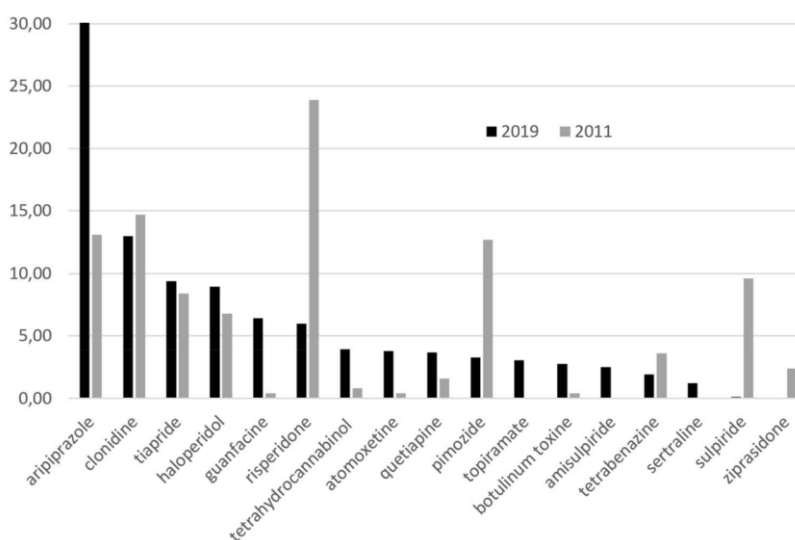
Aripiprazol i risperidon mogą być stosowane u pacjentów z zachowaniami agresywnymi i irytacją.

W przypadku występowania poważnych upośledzających lub prowadzących do urazów stereotypii możliwe jest stosowanie risperydonomu i fluoksetyny.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące stosowania terapii farmakologicznej w GTS i innych chorobach.

Grupa leków	Lek	Wskazanie	Dawka początkowa [mg]	Dawka terapeutyczna (zakres/dzień) [mg]	Pewność dotycząca jakości dowodów
$\alpha 2$ -agoniści	Klonidyna	GTS/ADHD	0,025	0,025-0,3	Umiarkowana
Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe)	Haloperydol	GTS	0,25–0,5	0,25–3,0	Umiarkowana
	Pimozyd	GTS	0,5-1	1–4	Niska
Leki przeciwpsychotyczne nowej generacji (atypowe)	Aripiprazol	GTS	2,5	2,5–30	Umiarkowana
	Risperidon	GTS /DBD	0,25	0,25–3	Umiarkowana
Benzamidy	Tiapryd	GTS	50-100 (2 mg/kg)	100-600 (2-10 mg/kg)	Umiarkowana
Inne	Toksyna botulinowa	GTS	Różna	Różna	Umiarkowana

ESSTS 2021a
 Źródło finansowania:
 Deutsche Forschungsgemeinschaft
 konflikt interesów:
 część autorów zgłosiła konflikt interesów



Rys 1. Wyniki ankiety wskazujące preferencje stosowania terapii farmakologicznej w leczeniu tików – ocena i porównanie odpowiedzi ekspertów z 2011 i 2019 roku, który lek zapisaliby jako pierwszego, drugiego i trzeciego wyboru. Na osi X przedstawiono możliwe opcje leczenia, natomiast na osi Y procent przyznaných punktów na podstawie linii leczenia.

Siła zaleceń i jakość dowodów:

Na podstawie stosowanego przez AAN 2019 systemu Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) oraz ankiety dotyczącej preferencji stosowania konkretnych terapii wypełnionej przez ekspertów ESSTS.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESSTS 2021b <u>źródło finansowania:</u> Karolinska Institutet <u>konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Interwencje psychologiczne u pacjentów z GTS i innymi zaburzeniami tikowymi</u></p> <p><u>Psychoedukacja i psychoterapia podtrzymująca (ang. <i>psychoeducation and supportive psychotherapy</i>, PST)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja pierwszej linii dla dzieci i dorosłych z zaburzeniami tikowymi. • Niższa skuteczność stosowania w leczeniu tików jako jedynej terapii. <p><u>Terapia behawioralna</u></p> <p>Terapia skuteczniejsza niż PST dla dzieci i dorosłych z zaburzeniami tikowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompleksowa behawioralna interwencja w tikach (ang. <i>comprehensive behavioural tik intervention</i>, CBIT) (średnia do dużej siły efektu terapii) – główny komponent to technika odwracania nawyku (ang. <i>habit reversal training</i>, HRT) <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia skuteczna zarówno u dorosłych jak i dzieci ○ skupia się na leczeniu tików w kolejności nasilenia • terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji (ang. <i>exposure and response prevention</i>, ERP) <ul style="list-style-type: none"> ○ możliwe leczenie wszystkich tików na raz ○ ERP stosuje się zarówno przy OCD jak i tikach <p><u>Interwencje poznawcze</u></p> <p><u>Interwencje trzeciej fali</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skupiają się na akceptacji zamiast kontroli symptomów. • np. terapia akceptacji i zaangażowania, (ang. <i>acceptance and commitment therapy</i>, ACT), terapia redukcji stresu opartej na uważności (ang. <i>mindfulness-based stress reduction</i>, MBSR), aktywacji zasobów • Terapie potencjalnie skuteczne w leczeniu tików, jednak wymagane jest więcej badań RCT. <p>Są sprzeczne dowody świadczące o takiej samej skuteczności terapii grupowej, wideokonferencji czy też terapii on-line w leczeniu tików jak w terapii standardowej.</p> <p>Nie zaleca się stosowania interwencji poznawczych oraz interwencji trzeciej fali jako jedynych terapii w leczeniu tików.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <p><i>Na podstawie stosowanego przez AAN 2019 systemu Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) oraz ankiety dotyczącej preferencji stosowania konkretnych terapii wypełnionej przez ekspertów ESSTS</i></p>

Skróty: ACT – terapia akceptacji i zaangażowania, (ang. *acceptance and commitment therapy*); ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*); CBIT – kompleksowa behawioralna interwencja w tikach (ang. *comprehensive behavioural tik intervention*); DBD – destrukcyjne zaburzenia zachowania (ang. *disruptive behaviour disorder*); DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*); EBM – medycyna oparta na dowodach (ang. *evidence based medicine*); ERP – terapia ekspozycyjna z powstrzymaniem reakcji (ang. *exposure and response prevention*); GTS – zespół Gilles de la Tourette'a (ang. *Tourette syndrome*); HRT – technika odwracania nawyku (ang. *habit reversal training*); OCD – zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ang. *obsessive compulsive behaviour*); PTS – psychoedukacja i psychoterapia podtrzymująca (ang. *psychoeducation and supportive psychotherapy*); QTc – skorygowany odstęp QT (ang. *corrected QT interval*); SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*)

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu aktualizacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 7.11.2023 r., a jako datę odjęcia dla wyszukiwania przyjęto 1 stycznia 2018 r. (raport OT.4311.9.2017).

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Kryteria włączenia publikacji do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci chorzy na: <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), • zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette'a), • zespół Leigha 	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Orap, pimozyd	Nie zdefiniowano.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje poglądowe i przeglądy niesystematyczne, • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, • publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, • doniesienia konferencyjne, • listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Nie zdefiniowano.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 2 badania wtórne dotyczące stosowania pimozydu w leczeniu zaburzeń tikowych:

- Yang 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono 60 badań RCT, porównujący skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń tikowych,
- Pringsheim 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym uwzględniono 81 dokumentów, porównujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu GTS oraz tików przewlekłych.

Nie odnaleziono informacji dotyczącej stosowania pimozydu w leczeniu zespołu Leigha.

Tabela 9 Wyniki przeglądu systematycznego włączonego do przeglądu systematycznego

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
<p>Yang 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Natural Science Foundation of China</p> <p><u>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</u></p>	<p>Cel opracowania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń tikowych (ang. tic disorders, TD) w metaanalizie sieciowej.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową. <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library i 4 chińskie bazy danych.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> leki przeciwpsychotyczne (haloperydol, tiapryd, pimozyd, penfluridol, flufenazyna) i atypowe leki przeciwpsychotyczne (rysperydon, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, ziprasidon, paliperidon, sulpiryd, tetrabenazyna), do placebo zaliczone zostały leki przeciwpsychotyczne</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami tikowymi (TD), którzy spełnili kryteria diagnostyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III, Podręcznik diagnostyczny i statystyczny zaburzeń psychicznych, wydanie trzecie (DSM-III) • DSM-IV lub DSM-IV-Text Revision – Podręcznik diagnostyczny i statystyczny zaburzeń psychicznych, wydanie czwarte lub czwarte po zmianach • Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób-10 (ICD-10) • The Chinese Classification of Mental Disorders – Chińska Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczných (CCMD) <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p>Włączone badania: Uwzględniono 60 badań RCT z udziałem 4077 pacjentów w wieku od 2 do 65 lat. Wielkość próby włączonych badań RCT wahała się od 4 do 180 (mediana 61). Tylko 4 badania były wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją. 51 badań dotyczyło dodatkowej kontroli leku, a w 9 badaniach stosowano placebo jako grupę kontrolną.</p> <p>Badanie to obejmowało 11 różnych rodzajów leków przeciwpsychotycznych: haloperydol (n=44 RCT), rysperydon (n=23 RCT), aripiprazol (n=15 RCT), tiapryd (n=14 RCT), pimozyd (n=8 RCT), kwetiapina (n=4 RCT), olanzapina (n=3 RCT), zyprazydon (n=2 RCT), paliperidon (n=1 RCT), penfluridol (n=1 RCT) i sulpiryd (n=1 RCT).</p> <p>Okres leczenia wynosił od 3 tygodni do 20 miesięcy.</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowym wynikiem była skuteczność po leczeniu, mierzona średnią zmianą wyników w zakresie nasilenia objawów tików od wartości wyjściowej do wartości po leczeniu.</p> <p>Ocena skuteczności przy pomocy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yale Global Tic Severity Scale - Globalna Skala Nasilenia Tików Yale'a, YGTSS) • Clinical Global Impression – Skala Globalnego Wrażenia Klinicznego, CGI) 	<p><u>Wyniki</u></p> <p>W zakresie skuteczności odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w nasileniu tików na korzyść pimozydu vs placebo (standardyzowana różnica średnich (ang. standardized mean difference [SMD]: -1,94, 95% CI: -6,53; 2,40). W porównaniu z innymi lekami wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pimozydu względem penfluridolu (SMD dla porównania penfluridol vs pimozyd*: 18,4, 95% CI: 7,10; 29,76) oraz na niekorzyść względem kwetiapiny (SMD dla porównania kwentapina vs pimozyd*: -10,38, 95% CI: -17,64; -3,11). Różnice odnotowane w zakresie nasilenia tików dla pimozydu względem haloperydolu, olanzapiny, zyprazydonu, rysperydonu, tiaprydu, aripiprazolu oraz pariperidonu nie były statystycznie istotne.</p> <p>Zestawione wyniki metaanalizy sieciowej zostały przedstawione na Ryc. 1.</p> <p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi dla pimozydu były akinezja (25-90%) i akatyzyja (10-40%).</p> <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Większość włączonych badań przeprowadzono w jednym ośrodku na małej próbie. Raportowane punkty końcowe były różne, co utrudniało porównanie skuteczności między publikacjami włączonymi do przeglądu. Brak długoterminowej oceny wyników w zakresie ocenianych punktów końcowych. Monitorowanie jakości wniosków płynących z badań oraz ich raportowania było trudne, autorzy wskazali na możliwość wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem (ang. <i>publication bias</i>). Ponadto, autorzy nie mogli połączyć danych dla różnych schematów dawkowania. Trudno było oddzielić różne schematy dawkowania, ponieważ w każdym badaniu podawano odpowiednią dawkę dla pacjentów w zależności od masy ciała.</p>

Źródło	Metodyka	Wnioski autorów
	<ul style="list-style-type: none"> Tourette Syndrome Global Scale – Globalna Skala Zespołu Tourette'a, TSGS) Tourette Syndrome Severity Scale – Skala Nasilenia Zespołu Tourette'a , TSSS) Inne skale <p>Drugorzędowymi wynikami były odpowiedź na leczenie i zgłoszone zdarzenia niepożądane (AE). Odpowiedź została zdefiniowana jako zmniejszenie o 50% lub więcej w punktacji od wartości wyjściowej do wartości po leczeniu w skali tików nasilenie objawów.</p>	
<p>Pringsheim 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>American Academy of Neurology</i> <i>Autorzy zgłosili występowanie potencjalnego konfliktu interesów</i></p>	<p>Cel opracowania: Systematyczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciw tikom.</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CENTRAL i ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> Każda farmakologiczna i behawioralna terapia oraz neurostymulacja w leczeniu tików.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci z GTS lub przewlekłymi tikami</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> Przeglądy systematyczne oraz RCT w których leczono pacjentów z GTS albo przewlekłymi tikami (co najmniej 20 pacjentów). Wyjątkiem są badania z neurostymulacją, gdzie nie ustanowiono ograniczeń co do minimalnej liczby pacjentów.</p> <p>W przypadku analizy bezpieczeństwa włączono badania kohortowe albo serie przypadków, które badały działania niepożądane u pacjentów z GTS.</p> <p>Włączone badania: W wyniku pierwszego przeszukiwania w 2016 r. uwzględniono 66 badań RCT oraz 12 badań skupiających się na bezpieczeństwie terapii przeciw zaburzeniom tikowym. W 2017 r. ponownie przeszukano bazy i dołączono 3 publikacje do analizy.</p>	<p><u>Wyniki</u> Pimozyd zmniejsza nasilenie tików w porównaniu do placebo: SMD 0,66 (95% CI: 0,06; 1,25), różnica ta była statystycznie istotna (niska pewność dowodów). Natomiast, nie ma dowodów na stwierdzenie która z terapii przyniesie większe korzyści w leczeniu tików: haloperydol vs pimozyd SMD 0,11 (95% CI: -0,41; 0,62) lub rysperydon vs pimozyd, SMD 0,24 (95% CI: -0,51; 0,99) – brak statystycznie istotnych różnic.</p> <p>Podczas stosowania terapii przeciw zaburzeniom tikowym najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia pozapiramidowe oraz zwiększony odstęp QT dla pimozydu.</p> <p><u>Ograniczenia</u> Wiele interwencji zostało ocenionych wyłącznie w 1 badaniu RCT o krótkim czasie trwania i umiarkowanej liczbie pacjentów. Ze względu na zmienny charakter i nasilenie zaburzeń tikowych, występowanie efektu placebo, jak również tłumienie tików podczas oceny klinicznej, rzetelna ocena objawów może być trudna. Autorzy nie przeprowadzili porównania profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii.</p>

* Przedstawiono wyniki zgodnie ze sposobem raportowania w publikacji.

placebo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-3.20* (-6.52, -0.14)	haloperidol	1.22 (0.15, 4.65)	1.51 (0.42, 3.98)	2.13 (0.27, 8.51)	0.82 (0.52, 1.24)	1.01 (0.54, 1.76)	0.54 (0.26, 1.02)	0.55 (0.07, 2.02)	-	0.38* (0.15, 0.84)
-1.94 (-6.53, 2.40)	1.26 (-2.96, 5.47)	pimozide	2.64 (0.20, 11.78)	3.84 (0.16, 19.9)	1.44 (0.17, 5.69)	1.79 (0.19, 7.14)	0.96 (0.10, 3.89)	0.97 (0.04, 4.99)	-	0.68 (0.06, 2.86)
-6.11* (-11.86, -0.55)	-2.92 (-7.85, 2.01)	-4.17 (-9.76, 1.43)	olanzapine	2 (0.16, 9.11)	0.76 (0.19, 2.08)	0.93 (0.21, 2.67)	0.93 (0.21, 2.67)	0.51 (0.04, 2.26)	-	0.36 (0.07, 1.14)
-5.57* (-11.15, -0.048)	-2.37 (-7.94, 3.34)	-3.64 (-10.3, 3.16)	0.51 (-6.81, 7.97)	ziprasidone	0.82 (0.09, 3.25)	1.02 (0.10, 4.04)	0.55 (0.05, 2.22)	0.54 (0.02, 2.71)	-	0.39 (0.03, 1.65)
-3.47* (-6.87, -0.37)	-0.28 (-2.38, 1.81)	-1.54 (-6.01, 2.94)	2.61 (-2.67, 7.90)	2.08 (-3.80, 7.82)	risperidone	1.28 (0.63, 2.31)	0.69 (0.3, 1.33)	0.7 (0.08, 2.58)	-	0.49 (0.16, 1.13)
-0.47 (-5.06, 3.89)	2.72 (-0.62, 6.10)	1.47 (-3.86, 6.81)	5.62 (-0.29, 11.57)	5.08 (-1.48, 11.49)	3.01 (-0.76, 6.82)	tiapride	0.56 (0.26, 1.08)	0.59 (0.07, 2.28)	-	0.41 (0.13, 1.04)
-4.74* (-8.67, -1.06)	-1.55 (-4.29, 1.18)	-2.8 (-7.71, 2.07)	1.35 (-4.24, 6.91)	0.82 (-5.40, 6.84)	-1.26 (-4.48, 1.91)	-4.27* (-8.01, -0.58)	aripiprazole	1.14 (0.12, 4.52)	-	0.79 (0.22, 2.09)
-4.89 (-14.44, 4.47)	-1.72 (-10.58, 7.17)	-2.97 (-12.82, 6.89)	1.17 (-9.01, 11.35)	0.65 (-9.91, 11.1)	-1.43 (-10.64, 7.74)	-4.43 (-13.95, 5.10)	-0.19 (-9.51, 9.13)	paliperidone	-	1.45 (0.13, 6.10)
16.48* (5.43, 27.47)	19.67* (9.11, 30.18)	18.4* (7.10, 29.76)	22.55* (10.96, 34.17)	22.01* (10.06, 33.87)	19.93* (9.18, 30.7)	16.96* (5.88, 28.06)	21.21* (10.29, 32.08)	21.35* (7.55, 35.02)	penfluridol	-
-12.32* (-19.09, -5.63)	-9.13* (-15.06, -3.21)	-10.38* (-17.64, -3.11)	-6.23 (-13.94, 1.51)	-6.78 (-14.96, 1.38)	-8.87* (-15.15, -2.56)	-11.86* (-18.65, -5.02)	-7.59* (-14.07, -1.00)	-7.43 (-18.04, 3.23)	-28.24* (-40.17, -28.26)	quetiapine

treatment
tic symptom score (SMD with 95% CrI)
response rate (OR with 95% CrI)

Ryc. 1. Względna wielkość efektu skuteczności dla oceny nasilenia tików oraz wskaźnika odpowiedzi po zakończeniu leczenia na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Yang 2019.

4.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Orap (Wielka Brytania)

Tabela 10. Działania niepożądane po podaniu produktu leczniczego Orap wg ChPL (Wielka Brytania)

Bardzo częste (≥1/100)	Częste (≥1/100 do <1/10)
<ul style="list-style-type: none"> zawroty głowy senność, nadmierna potliwość nokturia 	<ul style="list-style-type: none"> anoreksja depresja, bezsenność, podniecenie, nerwowość zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, ból głowy, drżenie, letarg, sztywność mięśni niewyraźne widzenie zaparcia, suchość w jamie ustnej, wymioty, wzmożone wydzielanie śliny nadaktywność gruczołów łojowych częstomocz zaburzenia erekcji ekstremalne wyczerpanie wzrost masy ciała

W ChPL Orap (Wielka Brytania) zaznaczono, iż podczas podawania pimozydu należy monitorować czynność serca pacjentów. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT, zaburzenia rytmu komorowego, częstoskurcz komorowy, migotanie komór (w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym), bardzo rzadkie przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca.

Należy wykonać EKG przed rozpoczęciem leczenia pimozydem oraz w trakcie leczenia. Jeśli pojawią się zmiany repolaryzacji (wydłużenie odstępu QT, zmiany załamka T lub U) lub zaburzenia rytmu, należy zweryfikować konieczność dalszego leczenia pimozydem. Jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawki leku lub go odstawić. Jeśli QT przekracza 500 ms, leczenie pimozydem należy przerwać.

Bezpieczeństwo stosowania pimozydu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Dlatego nie należy go podawać kobietom w wieku rozrodczym, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży, chyba, że w opinii lekarza korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Noworodki, narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym pimozydu), w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie.

Informacje odnalezione na stronach internetowych URPL, EMA, FDA i WHO dotyczące bezpieczeństwa stosowania pimozydu

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających pimozyd.

4.4. Podsumowanie i ograniczenia analizy

Do niniejszego przeglądu, stanowiącego aktualizację raportu nr OT.4311.9.2017, włączono 2 badania wtórne dotyczące stosowania pimozydu w leczeniu zaburzeń tikowych:

- Yang 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono 60 badań RCT, porównujący skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń tikowych,
- Pringsheim 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym uwzględniono 81 dokumentów (badania RCT i przeglądy systematyczne), porównujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu GTS oraz tików przewlekłych.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Yang 2019 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym pimozydu) w leczeniu zaburzeń tikowych. W zakresie skuteczności odnotowano poprawę w nasileniu tików dla pimozydu względem placebo (SMD: -1,94, 95% CI: -6,53; 2,40), różnica nie była jednak statystycznie istotna. W porównaniu z innymi lekami wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pimozydu względem penfluridolu oraz na niekorzyść względem kwetiapiny. Różnice odnotowane w zakresie nasilenia tików dla pimozydu względem haloperydolu, olanzapiny, zyprazydonu, rysperydonu, tiaprydu, arypiprazolu oraz pariperidonu nie były statystycznie istotne. Należy przy tym zaznaczyć, że dla porównania pimozyd vs haloperydol zmiana nasilenia tików była na niekorzyść dla ocenianej interwencji (SMD 1,26; 95% CI: -2,96, 5,47). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były akinezja i akatyzja.

Drugi włączony przegląd systematyczny z metaanalizą Pringsheim 2019 oceniał skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii w leczeniu tików przewlekłych i GTS (w tym terapia farmakologiczna pimozydem). Wskazano, że pimozyd istotnie statystycznie zmniejsza nasilenie tików w porównaniu do placebo (SMD 0,66; 95% CI: 0,06; 1,25), zawierając jednocześnie uwagę na niską pewność dowodów. Autorzy opisali brak różnic w skuteczności stosowania haloperydolu vs pimozydu (SMD 0,11, 95% CI: -0,41; 0,62) oraz rysperydonu vs pimozydu (SMD 0,24, 95% CI: -0,51; 0,99). Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania pimozydu były: zwiększony poziom prolaktyny, zaburzenia pozapiramidowe oraz zwiększony odstęp QT.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać, że nie przeprowadzono porównania profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii w leczeniu zaburzeń tikowych oraz autorzy przeglądów zaznaczają, że włączono względnie niewielką liczbę badań RCT z umiarkowaną liczbą pacjentów i krótkim czasem ich trwania. Dodatkowo, badania dotyczyły różnych schematów dawkowania oraz oceniały różne punkty końcowe. Wskazano również, że zaburzenia tikowe są chorobą o zmiennym nasileniu i częstotliwości występowania, a sami pacjenci mogą próbować je ograniczać w trakcie trwania badania.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pimozydu w zespole Leigha.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego.

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak wypowiedział się pozytywnie odnośnie refundacji preparatu Orap w leczeniu przewlekłych tików ruchowych lub głosowych oraz zespołu Gilles de la Tourette'a. Leczenie pimozydem byłoby wskazane jednak tylko u dzieci z ciężkimi, opornymi na inne leczenie tikami. Ponadto, ekspert wskazał, że profil bezpieczeństwa pimozydu jest lepszy niż haloperydolu. W przypadku zespołu Leigha ekspert wskazał, że stosowanie pimozydu jest hipotetyczne i mógłby on stanowić terapię bezpieczniejszą niż haloperydol. Nie ma jednak badań, ani tym bardziej rekomendacji w tym zakresie. W opinii eksperta wydaje się, że należy odrębnie traktować tiki oraz zespół Gilles-de-la-Tourette'a, a inaczej zespół Leigha.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Stanowisko eksperta klinicznego

Pytanie	Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak Konsultant ds. Chorób Rzadkich IPCZD
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu – odsetek pacjentów aktualnie stosujących	przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)	<ul style="list-style-type: none"> – Interwencje behawioralne – 50% aktualnie stosuje, 50% po objęciu Orap refundacją – Klonidyna 2% aktualnie stosuje, 2% po objęciu Orap refundacją – Arypirazol 20% aktualnie stosuje, 20% po objęciu Orap refundacją – Rysperydon 15% aktualnie stosuje, 15% po objęciu Orap refundacją – Haloperydol 10-13% aktualnie stosuje, 5% po objęciu Orap refundacją – Orap* – 2% aktualnie stosuje, 5-7% po objęciu Orap refundacją
	zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette)	<ul style="list-style-type: none"> – Interwencje behawioralne 40% aktualnie stosuje, 40% po objęciu Orap refundacją – Klonidyna 2% aktualnie stosuje, 2% po objęciu Orap refundacją – Arypirazol 20% aktualnie stosuje, 20% po objęciu Orap refundacją – Rysperydon 15% aktualnie stosuje, 15% po objęciu Orap refundacją – Haloperydol 15% aktualnie stosuje, 8% po objęciu Orap refundacją – Orap 8% aktualnie stosuje, 15% po objęciu Orap refundacją
	zespół Leigha	<ul style="list-style-type: none"> – Interwencje behawioralne – Klonidyna – Arypirazol – Rysperydon – Haloperydol 10% aktualnie stosuje, 10% po objęciu Orap refundacją* – Orap 1% aktualnie stosuje, 1-2% po objęciu Orap refundacją**
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), zespół Leigha	Należy wziąć pod uwagę aktualnie przeważające koncepcje podkreślające ciągłość narastania objawowych tików od łagodnych ruchowych do nasilających się tików wokalnych i narastających w kierunku zespołu Gillesa-de-la Tourette'a. Odpowiednio do tej koncepcji przedstawia się postępowanie terapeutyczne od technik behawioralnych, które są skuteczne i wystarczające w ok.50-60% przypadków tików łagodnych poprzez nowsze leki o lepszym profilu bezpieczeństwa, jak arypirazol i rysperydon w tikach umiarkowanych, aż po pimozyde i haloperydol o gorszym profilu bezpieczeństwa, ale lepszej skuteczności w ciężkich tikach i zespole Gilles-de-la-Tourette'a. Podkreśla się jednak, że profil bezpieczeństwa Pimozydu jest lepszy niż Haloperydolu. W zespole Leigha stosowanie Pimozydu jest bardzo hipotetyczne. W tym postępującym zespole może pojawiać się zespół dystoniczny u części pacjentów. Może być stosowany neuroleptyk-jak Haloperydol. Hipotetycznie bezpieczniejszy by był pimozyd, pimozyde. Problem w tym, że nie ma takich opisów, ani tym bardziej rekomendacji.

Pytanie	Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant ds. Chorób Rzadkich IPCZD
Proszę wskazać, jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		<i>Leczenie Pimozydem byłoby wskazane tylko u dzieci z ciężkimi, opornymi na inne leczenie tikami.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?		<i>Pimozyde jest lekiem stosunkowo tanim stosowanym u ograniczonej grupy chorych z zespołami tikowymi i zespołem Gilles-de-la-Tourette'a. Nie widzę zagrożeń wynikających z nadużyć.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>mogą bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Zarówno Haloperydol jak i Pimozyde należą do leków antydopaminergicznych pierwszej degeneracji które ze względu na objawy uboczne długiego stosowania (m.in.zespoły dystoniczne) stosowane powinny być w tikach o szczególnie ciężkim przebiegu, opornych na inne terapie.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Pacjenci o względnie łagodnym przebiegu tików, zespołu Gilles-de-la-Tourette'a, zespołu Leigha nie będą korzystać z nowej technologii. W łagodniejszych tikach będą stosowane inne technologie, o nieco mniejszej skuteczności, ale o lepszym profilu bezpieczeństwa.</i>
Inne uwagi		<i>Brak jest referencji dotyczących stosowania Orapu w zespole Leigha. Wydaje się, że należy odrębnie traktować tiki oraz zespół Giles-de-la-Tourette'a, a inaczej zespół Leigha.</i>

*Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne: *Bezpieczniejszy niż haloperydol*

** Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne: *hipotetyczne*

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1992.2023.2.KB z dnia 27.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Orap w ramach importu docelowego w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Orap, pimozydium wynosi 13,44 zł za 30 tabletek po 1 mg oraz 30,62 zł za 30 tabletek po 4 mg. Jest to cena sprzedaży do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r.).

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. produkt leczniczy Orap zrefundowano u:

- 1 pacjenta w dawce 1 mg na łączną kwotę 120,96 zł (9 opak.) oraz u 2 pacjentów w dawce 4 mg na łączną kwotę 734,88 zł (24 opak.) we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne),
- 4 pacjentów w dawce 1 mg na łączną kwotę 1 008,00 zł (75 opak.) oraz u 9 pacjentów w dawce 4 mg na łączną kwotę 6 491,44 zł (212 opak.) we wskazaniu zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette),
- 1 pacjenta w dawce 4 mg na łączną kwotę 918,60 zł (30 opak.) we wskazaniu zespół Leigha.

Z otrzymanych danych wynika, że ww. okresie sprowadzono łącznie 350 opakowań (84 opak. – 1 mg; 266 opak. – 4 mg), łączną kwotę wynoszącą 9 273,88 zł.

Koszty sprowadzenia produktu leczniczego Orap w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. (20 mies.) były zbliżone do kosztów poniesionych w latach 2016-2017 (24 mies.) gdzie sprowadzono łącznie 569 opakowań leku Orap, w tym 132 opakowania prezentacji 1 mg oraz 437 opakowań prezentacji 4 mg za łączną kwotę 14 960 zł netto (zgodnie z raportem nr OT.4311.9.2017). W raporcie wskazano, że łączna liczba pacjentów, którzy uzyskali refundację leku Orap w uwzględnionym okresie wyniosła 38 osób, jednak przedstawione wartości stanowiły sumę unikalnych numerów PESEL dla poszczególnych wskazań, w związku z tym mogą nie stanowić faktycznej liczby pacjentów przyjmujących oceniane leki (możliwa jest sytuacja, że pacjent uzyskał zgodę na refundację leku w więcej niż jednym wskazaniu oraz dla dwóch prezentacji leku). W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. łączna liczebność populacji przy uwzględnieniu powyższych założeń wyniosła 17 pacjentów.

Należy zaznaczyć, że wnioskowanie o wielkości liczebności populacji, u której produkt leczniczy Orap zostanie zrefundowany w oparciu o dane NFZ oraz dane epidemiologiczne jest ograniczone. Liczebność pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jeden kod wg ICD-10 zgodny z ocenianymi jednostkami chorobowymi wg danych NFZ w latach 2014-2022 wyniosła ok. 4,7 tys.-7,0 tys. w skali roku. Należy przy tym zaznaczyć, że jeden z kodów tj. G31.8 dotyczący zespołu Leigha obejmuje 3 jednostki chorobowe⁸, co wskazuje, że liczebność populacji w oparciu o dane płatnika mogłyby być zawyżone. Jednocześnie uwzględniając dane epidemiologiczne wielkość populacji powinna być kilkukrotnie wyższa i wynosić np. ok. 86 tys. osób w przypadku przewlekłych tików ruchowych oraz 36 tys. osób w odniesieniu do przewlekłych tików głosowych wśród populacji dzieci między 5. a 18. rokiem życia. Powyższe dane mogłyby świadczyć o tym, że oceniane wskazania nie są sprawozdawane w bazie SWIAD (szczegóły rozdz. 2.4).

W opinii eksperta klinicznego oceniania technologia mogłaby być zastosowana u 2000 osób z przewlekłymi tikami ruchowymi bądź głosowymi, 500 osób z GTS oraz 20 osób z zespołem Leigha po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego. Z uwagi na charakter importu docelowego oraz dane dotyczące liczebności populacji dla której sprowadzono produkt leczniczy Orap uznano, że oszacowania przedstawione przez eksperta są znacznie zawyżone. W związku z powyższym w oszacowaniach uwzględniono liczebność 17 pacjentów – przyjęto, że dane MZ są najbardziej wiarygodne.

W oparciu o opinię eksperta oraz wytyczne praktyki klinicznej uznano, że możliwym komparatorem będzie aktualnie refundowany haloperydol, który tak jak pimozyd, jest lekiem antypsychotycznym pierwszej generacji stosowanym w tej samej linii leczenia. Haloperydol został uznany jako komparator również w poprzednim opracowaniu nr OT.4311.9.2017.

⁸ Zwyrrodnienie istoty szarej [choroba Alpersa]; Ołpienie (choroba) z ciałkami Lewy'ego; Podostra martwiczka encefalopatia [zespół Leigha]

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

W celu porównania kosztów obecnie refundowanych komparatorów z kosztami produktu leczniczego Orap wyznaczono dzienny oraz roczny koszt stosowania przypadający na jednego pacjenta (szczegóły: Tabela 12).

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- 1,31 zł (min.: 0,5; maks.: 2,3) dla produktu leczniczego Orap,
- 0,38 zł (min.: 0,03; maks.: 1,62) dla refundowanych produktów leczniczych zawierających haloperydol do podawania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne.
- 1,05 zł (min.: 0,08; maks.: 4,51) dla refundowanych produktów leczniczych zawierających haloperydol do podawania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, dzienny średni koszt pimozydu jest około 3,5-krotnie wyższy względem haloperydolu w stałej postaci farmaceutycznej oraz 1,2-krotnie wyższy względem haloperydolu w płynnej postaci farmaceutycznej.

Zgodnie z oszacowaniami wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi (N=17) wynosi 3 675,76 zł (min.: -13 701,54 ; maks.: 5 769,58). Odnotowane oszczędności w wariancie minimalnym wynikają przede wszystkim z wysokiej maksymalnej dawki terapeutycznej dla haloperydolu wskazanej w rekomendacjach polskiej grupy ekspertów (Janik 2018).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Orap oraz komparatorów przypadający na 1 pacjenta

Technologia medyczna	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	Koszt za 1 dawkę dzienną (min.-maks.)	Koszt rocznej terapii	
Orap	1,31 (0,5-2,3)	477,21 (175,66-840,39)	<p>Koszt prezentacja 1 mg = 0,48 zł/mg Koszt prezentacja 4 mg = 0,29 zł/mg Koszt średni = 0,38 zł/mg</p> <p>Dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r., do ceny netto doliczono marżę detaliczną oraz odliczono opłatę ryczałtową.</p> <p>W oszacowaniach przyjęto stosowanie pimozydu w dawkach: Dawka terapeutyczna: 1-8 mg Źródło: Polska Grupa Ekspertów 2018 (Janik 2018) Dawka średnia: 3,4 mg</p> <p>Dawka średnia w oparciu o badanie Sallee 1997 z uwagi na fakt, iż jest to badanie porównujące pimozyd oraz haloperydol. Rok = 365,25 dni</p>
Haloperydol do podawania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	0,38 (0,03-1,62)	137,82 (9,84-590,65)	<p>Koszt = 0,11 zł/mg Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r.</p> <p>W oszacowaniach przyjęto stosowanie haloperydolu w dawkach: Dawka terapeutyczna: 0,25-15 mg Źródło: Polska Grupa Ekspertów 2018 (Janik 2018) Dawka średnia: 3,5 mg</p> <p>Dawka średnia w oparciu o badanie Sallee 1997 z uwagi na fakt, iż jest to badanie porównujące pimozyd oraz haloperydol. Rok = 365,25 dni</p>

Technologia medyczna	Koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł]		Komentarz/Źródło
	Koszt za 1 dawkę dzienną (min.-maks.)	Koszt rocznej terapii	
Haloperydol do podawania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne	1,05 zł (0,08-4,51)	384,15 (27,44-1646,36)	<p>Koszt = 0,30 zł/mg</p> <p>Średni koszt za 1 mg zgodnie WLF z obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r.</p> <p>W oszacowaniach przyjęto stosowanie haloperydolu w dawkach: Dawka terapeutyczna: 0,25-15 mg Źródło: Polska Grupa Ekspertów 2018 (Janik 2018) Dawka średnia: 3,5 mg Dawka średnia w oparciu o badanie Sallee 1997 z uwagi na fakt, iż jest to badanie porównujące pimozyd oraz haloperydol. Rok = 365,25 dni</p>

Tabela 13. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Orap oraz komparatorów przypadający na populację docelową

Technologia medyczna	Roczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego [zł] (min.-maks.)	Komentarz/Źródło
Orap	8 112,51 (2 986,24-14 286,66)	<p>N=17</p> <p>Liczebność populacji zgodnie z danymi MZ za okres styczeń 2022 – sierpień 2023 r., przy założeniu, że pacjenci uzyskali zgodę wyłącznie w jednym wskazaniu oraz na jedną prezentację leku.</p> <p>Koszty zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w Tabela 13.</p>
Haloperydol do podawania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	2 342,93 (167,35-10 041,13)	
Haloperydol do podawania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne	6 530,58 (466,47-27 988,19)	

Tabela 14. Wpływ na wydatki płatnika publicznego – koszty inkrementalne

Wariant	Wpływ na budżet [zł]	Komentarz/Źródło
Wariant podstawowy	3 675,76	N=17, Orap przejmie udziały od haloperydolu w postaci stałej tj. tabletek (.50%). Założenie arbitralne w oparciu o fakt, iż pimozyd również jest w postaci tabletek.(50%) oraz udziały od haloperidolu w postaci płynnej (50%), założenie arbitralne. W oszacowaniach przyjęto dawkę średnią zarówno dla pimozydu jak i haloperidolu.
Wariant minimalny	-13 701,54	N=17, Orap przejmie wszystkie udziały (100%) od haloperydolu w postaci płynnej (najdroższa technologia alternatywna), dawka maksymalna obu substancji czynnych
Wariant maksymalny	5 769,58	N=17, Orap przejmie wszystkie udziały (100%) od haloperydolu w postaci stałej (najtańsza technologia alternatywna), W oszacowaniach przyjęto dawkę średnią zarówno dla pimozydu jak i haloperidolu. – w przypadku przyjęcia dawek maksymalnych koszty inkrementalne wyniosły ok. 4,2 tys. zł.

Ograniczenia i założenia:

- W oszacowaniach założono, że zarówno pimozyd jak i haloperydol będą stosowane przez cały rok.
- Nie odnaleziono wytycznych oraz badań odnoszących się do dawkowania w zespole Leigha, wobec czego w oszacowaniach przyjęto dawkowanie jak w przypadku GTS oraz tików przewlekłych.

-
- W oszacowaniach przyjęto liczebność pacjentów stosującą produkt leczniczy Orap w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. tj. 17. Należy przy tym zaznaczyć, że ekspert kliniczny oszacował, że oceniającia technologia mogłaby być zastosowana u 2000 osób z przewlekłymi tikami ruchowymi bądź głosowymi, 500 osób z GTS oraz 20 osób z zespołem Leigha po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego. Biorąc jednak pod uwagę dane MZ dot. sprowadzania produktu leczniczego Orap (również za okres 2016-2017) oraz umiejscowienie w ścieżce postępowania klinicznego uznano, że przedstawione liczebności są znacznie przeszacowane. Przyjęto, że dane MZ są najbardziej wiarygodne.
 - W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków.

7. Podsumowanie

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 z późn. zm.) oraz w związku z 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 2023 r. poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr: OT.4311.9.2017 Orap. Lek podlegał wcześniejszym ocenom Agencji w 2013 r. jak i w 2018 r. Upřednio, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydium), we wskazaniach zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha (SRP nr 59/2013⁹, RPA nr 40/2013¹⁰). Natomiast, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozydium) tabletki á 1 mg i 4 mg, we wskazaniach przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette) oraz niezasadne we wskazaniu zespół Leigha (SRP nr 13/2018¹¹, RPA nr 12/2018¹²).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Problem zdrowotny

ICD-10: F95.2: Zespół tików ruchowych lub głosowych zespół Giles de la Tourette'a

Zespół Gillesa de la Tourette'a jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki można podzielić na proste (krótkotrwały skurcz) i złożone (nagle, skoordynowane, mimowolne ruchy, często poprzedzone nieprzyjemnym odczuciem, które zmniejsza się po wykonaniu czynności). Zespół Tourette'a jest chorobą nieuleczalną, choć nasilenie objawów może być bardzo różne. Sposób leczenia pacjentów zależy od rodzaju i stopnia nasilenia objawów.

W przypadku osób, cierpiących na zaburzenia tikowe, stosuje się:

- α 2-agonistów: klonidyna
- leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji: pimozyd, haloperydol
- leki przeciwpsychotyczne nowszych generacji: aripiprazol, rysperydon, tiapryd, sulpiryd, zyprazydon
- leki przeciwpadaczkowe: topiramát, klonazepam

ICD-10: F95.1: Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)

Przewlekłe tiki ruchowe lub wokalne to tiki pierwotne, sporadyczne, które trwają > 1 roku. Etiologia i patogenezą choroby nie są poznane. Pacjenci z przewlekłą chorobą tikową charakteryzują się występowaniem tylko jednego rodzaju tików. Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Farmakoterapia nie jest wskazana w chorobie o łagodnym nasileniu, jedynie w przypadku chorych, u których tiki w istotny sposób zaburzają funkcjonowanie. Rozpoczęcie terapii farmakologicznej jest zawsze trudne, ponieważ większość leków skutecznych w leczeniu zaburzeń tikowych ma poważne działania niepożądane

ICD-10: G31.8: Zespół Leigha

Zespół Leigha (podostra martwiejąca encefalopatia) jest progresywną chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się obecnością symetrycznych ognisk martwiczych w strukturach podkorowych, pniu mózgu oraz rdzeniu kręgowym. W chorobie dochodzi do zaburzenia procesów oddychania komórkowego, co prowadzi

⁹[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/034/SRP/U_9_148_130408_stanowisko_59_Orap\(pimozydium\)_Tourette.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/034/SRP/U_9_148_130408_stanowisko_59_Orap(pimozydium)_Tourette.pdf) [data dostępu: 02.11.2023 r.]

¹⁰https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/034/REK/RP_40_2013_Orap.pdf [data dostępu: 02.11.2023 r.]

¹¹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/180/SRP/U_3_21_180115_stanowisko_13_ORAP_pimozydium_import_docelowy.pdf [data dostępu: 02.11.2023 r.]

¹²https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/180/REK/RP_12_2018_Orap.pdf [data dostępu: 02.11.2023 r.]

do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Zespół Leigha jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, związany z chromosomem X lub związany z dziedziczeniem mitochondrialnym. Zazwyczaj początek objawów występuje u dzieci przed 12 miesiącem życia. W rzadkich przypadkach objawy ujawniają się w okresie młodzieńczym lub w okresie wczesnej dorosłości. Początkowo u dziecka mogą występować zaburzenia oddychania, trudności w karmieniu i cichy płacz.

Choroba Leigha jest nieuleczalna i jak dotąd brak jest skutecznych metod leczenia przyczynowego. W celu utrzymania odpowiedniej jakości życia zaleca się suplementację witamin lub kofaktorów, w tym witaminy B1 (tiamina) oraz witaminy B2 (ryboflawina) i koenzymu Q10. Ich skuteczność zależy od wady podstawowej.

Rekomendacje kliniczne

Niniejszy raport stanowi aktualizację opracowań AOTM-434-1/2013 oraz OT.4311.9.2017. W trakcie prac nad opracowaniem z 2013 roku odnaleziono 2 rekomendacje: europejskie ESSTS 2011 dotyczące wskazań GTS oraz tików, a także kanadyjskie – Pringsheim 2012 dla wskazania tiki. W opracowaniu z 2018 roku uwzględniono 1 wytyczne dotyczące leczenia dzieci i młodzieży z tikami: kanadyjskie AACAP 2013 w których zalecane jest stosowanie pimozydu w leczeniu przewlekłych tików od umiarkowanych do ciężkich.

W toku pracy nad aktualnym zleceniem, odnaleziono wytyczne dotyczące leczenia zespołu GTS i innych zaburzeń tikowych: polskie Polska Grupa Ekspertów 2018, Grupa robocza PTP 2021, europejskie ESSTS 2021a i ESSTS 2021b oraz amerykańskie AAN 2019. Wytyczne Polska Grupa Ekspertów 2018, ESSTS 2021a oraz AAN 2019 opisują możliwość stosowania α 2-agonistów (klonidyny lub guanfacyny) oraz leków przeciwpsychotycznych (leki atypowe: m.in. aripiprazol i rysperydon oraz typowe: m.in. haloperydol i pimozyd) w leczeniu tików i GTS. ESSTS 2021a oraz Polska Grupa Ekspertów 2018 wskazują, że pimozyd stosuje się w dalszych liniach leczenia i w przypadku wystąpienia oporności. W przypadku współwystępowania tików z ADHD zaleca się stosowanie α 2-agonistów. Grupa Robocza PTP 2021 wymienia jedynie aripiprazol przy leczeniu zaburzeń tikowych u dzieci, jednocześnie wskazując, że leki przeciwpsychotyczne są najskuteczniejszą terapią w zaburzeniach tikowych. Wytyczne ESSTS 2021b opisują różne formy psychoterapii jako pierwsze postępowanie w leczeniu GTS i tików, wskazując, że terapia behawioralna jest interwencją o najwyższej skuteczności.

Zarówno w toku pracy nad poprzednimi opracowaniami jak i niniejszym, nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia zespołu Leigha.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, stanowiącego aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w ramach raportu nr OT.4311.9.2017, odnaleziono 2 badania wtórne, które włączono do analizy:

- Yang 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym uwzględniono 60 badań RCT, porównujący skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń tikowych,
- Pringsheim 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym uwzględniono 81 dokumentów (RCT oraz przeglądy systematyczne), porównujący skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu GTS oraz tików przewlekłych.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pimozydu w zespole Leigha. W poprzednich raportach nr: OT.4311.9.2017 oraz AOTM-DS-434-1/2013 w ramach przeprowadzonego wyszukiwania również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania pimozydu w leczeniu zespołu Leigha.

Analiza skuteczności

Metaanaliza sieciowa Yang 2019 obejmowała 8 RCT w których stosowano pimozyd w celu leczenia zaburzeń tikowych. W zakresie skuteczności odnotowano poprawę w nasileniu tików dla pimozydu względem placebo (SMD: -1,94, 95% CI: -6,53; 2,40), różnica nie była jednak statystycznie istotna. W porównaniu z innymi lekami wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pimozydu względem penfluridolu oraz na niekorzyść względem kwetiapiny. Różnice odnotowane w zakresie nasilenia tików dla pimozydu względem pozostałych leków, w tym haloperydolu nie były statystycznie istotne. Należy przy tym zaznaczyć, że dla porównania pimozyd vs haloperydol zmiana nasilenia tików była na niekorzyść dla ocenianej interwencji (SMD: 1,26; 95% CI: -2,96, 5,47).

Autorzy Pringsheim 2019 wskazują, że pimozyd zmniejsza nasilenie tików w porównaniu do placebo (niska pewność dot. dowodów): SMD 0,66 (95% CI: 0,06; 1,25), odnotowana różnica była statystycznie istotna. Stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów pozwalających stwierdzić wyższość terapii: haloperydol vs pimozyd (SMD: 0,11, 95% CI: -0,41; 0,62) oraz rysperydon vs pimozyd (SMD: 0,24, 95% CI: -0,51; 0,99), bowiem wykazane różnice nie były statystycznie istotne.

Wyniki w zakresie i analizy skuteczności są spójne z przedstawionymi w poprzednim opracowaniu nr OT.4311.9.2017, gdzie nie stwierdzono jednoznacznie korzyści ze stosowania pimozydu w porównaniu do innych terapii lekowych opisanych w badaniach (rysperydon, haloperydol i arypiprazol) w GTS. Natomiast, w raporcie nr AOTM-DS-434-1/2013 wskazano, iż pimozyd wykazuje podobną skuteczność co haloperydol i rysperydon.

Analiza bezpieczeństwa

W publikacjach Yang 2019 ani Pringsheim 2019 nie przedstawiono analizy bezpośredniego porównania bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Yang 2019 raportują, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane dla pimozydu to: akinezja i akatyzia, jednak zaobserwowano również zdarzenia dotyczące: układu nerwowo-mięśniowego, trawiennego, hormonalnego, moczowego, sercowo-naczyniowego, zmiany związane ze skórą, okolicą oczu, objawy psychiczne i inne.

W metaanalizie Pringsheim 2019 stwierdzono częstsze występowanie zwiększonego poziomu prolaktyny, zaburzenia pozapiramidynowe oraz zwiększony odstęp QT podczas stosowania pimozydu w porównaniu do placebo. W porównaniu do haloperydolu, pacjenci stosujący pimozyd mają większą szansę na wystąpienie wydłużonego odstępu QT oraz mniejszą szansę wystąpienia objawów pozapiramidowych.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na spójne wyniki z badaniami włączonymi do raportu z 2013 r. Natomiast w raporcie z OT.4311.9.2017 wskazano, że wyniki porównujące bezpieczeństwo stosowania pimozydu vs haloperydolu, rysperydonu i arypiprazolu były niejednoznaczne.

Ograniczenia

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać, że nie przeprowadzono porównania profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii w leczeniu zaburzeń tikowych oraz autorzy przeglądów zaznaczają, że włączono względnie niewielką liczbę badań RCT z umiarkowaną liczbą pacjentów i krótkim czasem ich trwania. Wskazano również, że zaburzenia tikowe są chorobą o zmiennym nasileniu i częstotliwości występowania, a sami pacjenci mogą próbować je ograniczać w trakcie trwania badania.

Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano jedną opinię od eksperta klinicznego.

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak, Konsultant ds. Chorób Rzadkich IPCZD, wypowiedział się pozytywnie odnośnie refundacji preparatu Orap w leczeniu przewlekłych tików ruchowych lub głosowych oraz zespołu Gilles de la Tourette'a. Leczenie pimozydem byłoby wskazane jednak tylko u dzieci z ciężkimi, opornymi na inne leczenie tikami. Ponadto, ekspert wskazał, że profil bezpieczeństwa pimozydu jest lepszy niż haloperydolu. W przypadku zespołu Leigha ekspert wskazał, że stosowanie pimozydu jest hipotetyczne i mógłby on stanowić terapię bezpieczniejszą niż haloperydol. Nie ma jednak badań, ani tym bardziej rekomendacji w tym zakresie. W opinii eksperta wydaje się, że należy odrębnie traktować tiki oraz zespół Gilles-de-la-Tourette'a, a inaczej zespół Leigha.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1992.2023.2.KB z dnia 27.09.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Orap w ramach importu docelowego w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Orap, pimozydium wynosi 13,44 zł za 30 tabletek po 1 mg oraz 30,62 zł za 30 tabletek po 4 mg. Jest to cena sprzedaży do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z września 2023 r.).

W okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. produkt leczniczy Orap zrefundowano u:

- 1 pacjenta w dawce 1 mg na łączną kwotę 120,96 zł (9 opak.) oraz u 2 pacjentów w dawce 4 mg na łączną kwotę 734,88 zł (24 opak.) we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne),
- 4 pacjentów w dawce 1 mg na łączną kwotę 1 008,00 zł (75 opak.) oraz u 9 pacjentów w dawce 4 mg na łączną kwotę 6 491,44 zł (212 opak.) we wskazaniu zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette),
- 1 pacjenta w dawce 4 mg na łączną kwotę 918,60 zł (30 opak.) we wskazaniu zespół Leigha.

Z otrzymanych danych wynika, że ww. okresie sprowadzono łącznie 350 opakowań (84 opak. – 1 mg; 266 opak. – 4 mg), łączną kwotę wynoszącą 9 273,88 zł.

W celu porównania kosztów obecnie refundowanych komparatorów z kosztami produktu leczniczego Orap wyznaczono dzienny oraz roczny koszt stosowania przypadający na jednego pacjenta.

Oszacowany koszt za dzienną dawkę leku z perspektywy płatnika publicznego wynosi:

- 1,31 zł (min.: 0,5; maks.: 2,3) dla produktu leczniczego Orap,
- 0,38 zł (min.: 0,03; maks.: 1,62) dla refundowanych produktów leczniczych zawierających haloperydolu do podawania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne.
- 1,05 zł (min.: 0,08; maks.: 4,51) dla refundowanych produktów leczniczych zawierających haloperydolu do podawania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, dzienny średni koszt pimozydu jest około 3,5-krotnie wyższy względem haloperydolu w stałej postaci farmaceutycznej oraz 1,2-krotnie wyższy względem haloperydolu w płynnej postaci farmaceutycznej.

Zgodnie z oszacowaniami wpływ na wydatki płatnika publicznego wynosi (N=17) wynosi 3 675,76 zł (min.: -13 701,54 ; maks.: 5 769,58). Odnotowane oszczędności w wariacie minimalnym wynikają z wyższej maksymalnej dawki terapeutycznej dla haloperydolu względem dawki maksymalnej dla pimozydu wskazanej w rekomendacjach polskiej grupy ekspertów (Janik 2018) oraz założenia, że pimozyd przejmie 100% udziałów od droższego komparatora tj. haloperydolu w postaci płynnej.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać, że:

- nie odnaleziono wytycznych oraz badań odnoszących się do dawkowania w zespole Leigha, wobec czego w oszacowaniach przyjęto dawkowanie jak w przypadku GTS oraz tików przewlekłych.
- Wielkość populacji docelowej wiąże się z pewną niepewnością. W niniejszych oszacowaniach przyjęto liczebność pacjentów stosującą produkt leczniczy Orap w okresie styczeń 2022 – sierpień 2023 r. tj. 17. Należy przy tym zaznaczyć, że ekspert kliniczny oszacował, że oceniając technologię mogłaby być zastosowana u 2000 osób z przewlekłymi tikami ruchowymi bądź głosowymi, 500 osób z GTS oraz 20 osób z zespołem Leigha po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego. Biorąc jednak pod uwagę dane MZ dot. sprowadzania produktu leczniczego Orap (również za okres 2016-2017) oraz umiejscowienie w ścieżce postępowania klinicznego uznano, że przedstawione przez eksperta liczebności są znacznie przeszacowane. Przyjęto, że dane MZ są najbardziej wiarygodne.

8. Źródła

Badania wtórne	
Pringsheim 2019	Pringsheim, Tamara, et al. "Comprehensive systematic review summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders." <i>Neurology</i> 92.19 (2019): 907-915.
Yang 2019	Yang, Chunsong, et al. "Comparative efficacy and safety of antipsychotic drugs for tic disorders: a systematic review and Bayesian network meta-analysis." <i>Pharmacopsychiatry</i> 52.01 (2019): 07-15.
Rekomendacje kliniczne	
AAN 2019	Pringsheim, Tamara et al. "Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders." <i>Neurology</i> vol. 92,19 (2019): 896-906. doi:10.1212/WNL.00000000000007466 https://n.neurology.org/content/92/19/896.long (data dostępu: 05.12.2023)
ESSTS 2021a	Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment." <i>European child & adolescent psychiatry</i> vol. 31,3 (2022): 425-441. doi:10.1007/s00787-021-01899-z, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757514/ , (data dostępu: 06.12.2023)
ESSTS 2021b	Andrén, Per et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part II: psychological interventions." <i>European child & adolescent psychiatry</i> vol. 31,3 (2022): 403-423. doi:10.1007/s00787-021-01845-z, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313861/ , (data dostępu: 06.12.2023)
Grupa Robocza PTP 2021	Wichniak A., et al. Stanowisko grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na temat stosowania częściowych agonistów receptorów dopaminowych D2/D3 w leczeniu zaburzeń psychicznych, <i>Psychiatr Pol</i> 2021;55(5):941–966, doi.org/10.12740/PP/138177 https://www.psychiatriapolska.pl/The-position-statement-of-the-Working-Group-of-the-Polish-Psychiatric-Association,138177,0,1.html (data dostępu: 06.12.2023)
Polska Grupa Ekspertów 2018 (Janik 2018)	Janik P. et al, Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a – rekomendacje grupy ekspertów, <i>Varia Medica</i> 2018;2(6):527-545., Tom 2, Nr 6 (2018) <i>NEUROLOGIA</i> , https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/63090 (data dostępu: 06.12.2023)
Pozostałe publikacje	
Medycyna Praktyczna	https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151317.zespol-tourettea (data dostępu 6.11.2023)
Orphanet	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=532 (data dostępu: 06.12.2023)
Zilber 2023	Zilber, S. et al. Leigh syndrome global patient registry: uniting patients and researchers worldwide. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 18, 264 (2023). https://doi.org/10.1186/s13023-023-02886-0 https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-023-02886-0 (data dostępu: 05.12.2023)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 7.11.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	pimozyde[Title/Abstract]	2,163
2	orap[Title/Abstract]	44
3	tourette*[Title/Abstract]	6,16
4	tourette syndrome[Title/Abstract]	3,803
5	syndrome, tourette s[MeSH Terms]	4,818
6	tourette [MeSH]	4,818
7	tic disorder[MeSH Terms]	6,009
8	chronic motor or vocal tic disorder[MeSH Terms]	43,248
9	chronic motor[Title/Abstract] OR vocal tic disorder[Title/Abstract]	532
10	tics[Title/Abstract]	5,379
11	tics[MeSH Terms]	1,224
12	"chorea"[Title/Abstract] OR "chorea"[MeSH Terms]	20,52
13	(spasm[Title/Abstract] OR (spasm[MeSH Terms]))	23,539
14	((motor[Title/Abstract] OR (gestur*[Title/Abstract])) OR (vocal[Title/Abstract]))	421,21
15	(leigh syndrome[Title/Abstract] OR (leigh disease[Title/Abstract]))	1,423
16	(disease, leigh s[MeSH Terms] OR (leigh syndrome[MeSH Terms]))	1,249
17	(Infantile subacute necrotizing encephalopathy[MeSH Terms] OR (Infantile subacute necrotizing encephalopathy[Title/Abstract]))	1,253
18	(encephalomyelopathies, subacute necrotizing[MeSH Terms] OR (encephalomyelopathies, subacute necrotizing[Title/Abstract]))	1,344
19	encephalomyelopath*[Title/Abstract]	424
20	(chronic[Title/Abstract] OR (habit*[Title/Abstract]))	1,640,587
21	((subacut*[Title/Abstract] OR (necroti*[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]))	129,808
22	(pimozyde[Title/Abstract] OR (orap[Title/Abstract]))	2,176
23	((((((((((((((((((tourette*[Title/Abstract] OR (tourette syndrome[Title/Abstract])) OR (syndrome, tourette s[MeSH Terms])) OR (tourette [MeSH])) OR (tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor or vocal tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor[Title/Abstract] OR vocal tic disorder[Title/Abstract])) OR (tics[Title/Abstract])) OR (tics[MeSH Terms])) OR ((spasm[Title/Abstract] OR (spasm[MeSH Terms])) OR (((motor[Title/Abstract] OR (gestur*[Title/Abstract] OR (vocal[Title/Abstract])) OR ((leigh syndrome[Title/Abstract] OR (leigh disease[Title/Abstract])) OR ((disease, leigh s[MeSH Terms] OR (leigh syndrome[MeSH Terms])) OR ((Infantile subacute necrotizing encephalopathy[MeSH Terms] OR (Infantile subacute necrotizing encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((encephalomyelopathies, subacute necrotizing[MeSH Terms] OR (encephalomyelopathies, subacute necrotizing[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract])) OR ((chronic[Title/Abstract] OR (habit*[Title/Abstract])) OR (((subacut*[Title/Abstract] OR (necroti*[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]))	2,176,419
24	((pimozyde[Title/Abstract] OR (orap[Title/Abstract])) AND ((((((((((((((((((((((((tourette*[Title/Abstract] OR (tourette syndrome[Title/Abstract])) OR (syndrome, tourette s[MeSH Terms])) OR (tourette [MeSH])) OR (tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor or vocal tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor[Title/Abstract] OR vocal tic disorder[Title/Abstract])) OR (tics[Title/Abstract])) OR (tics[MeSH Terms])) OR ((spasm[Title/Abstract] OR (spasm[MeSH Terms])) OR (((motor[Title/Abstract] OR (gestur*[Title/Abstract] OR (vocal[Title/Abstract])) OR ((leigh syndrome[Title/Abstract] OR (leigh disease[Title/Abstract])) OR ((disease, leigh s[MeSH Terms] OR (leigh syndrome[MeSH Terms])) OR ((Infantile subacute necrotizing encephalopathy[MeSH Terms] OR (Infantile subacute necrotizing encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((encephalomyelopathies, subacute necrotizing[MeSH Terms] OR (encephalomyelopathies, subacute necrotizing[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract])) OR ((chronic[Title/Abstract] OR (habit*[Title/Abstract])) OR (((subacut*[Title/Abstract] OR (necroti*[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]))	373

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
	((subacut*[Title/Abstract]) OR (necroti*[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]))	
25	(((((t[Title/Abstract]) OR (tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor or vocal tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor[Title/Abstract] OR vocal tic disorder[Title/Abstract])) OR (tics[Title/Abstract]) OR (tics[MeSH Terms])) OR ((spasm[Title/Abstract] OR (spasm[MeSH Terms])) OR ((leigh syndrome[Title/Abstract] OR (leigh disease[Title/Abstract])) OR ((disease, leigh s[MeSH Terms] OR (leigh syndrome[MeSH Terms])) OR ((Infantile subacute necrotizing encephalopathy[MeSH Terms] OR (Infantile subacute necrotizing encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((encephalomyelopathies, subacute necrotizing[MeSH Terms] OR (encephalomyelopathies, subacute necrotizing[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]) OR ("chorea"[Title/Abstract] OR "chorea"[MeSH Terms])) OR ((motor[Title/Abstract] OR (gestur*[Title/Abstract]) OR (vocal[Title/Abstract])) OR ((subacut*[Title/Abstract] OR (necroti*[Title/Abstract]) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]))	606,699
26	(((((t[Title/Abstract]) OR (tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor or vocal tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor[Title/Abstract] OR vocal tic disorder[Title/Abstract])) OR (tics[Title/Abstract]) OR (tics[MeSH Terms])) OR ((spasm[Title/Abstract] OR (spasm[MeSH Terms])) OR ((leigh syndrome[Title/Abstract] OR (leigh disease[Title/Abstract])) OR ((disease, leigh s[MeSH Terms] OR (leigh syndrome[MeSH Terms])) OR ((Infantile subacute necrotizing encephalopathy[MeSH Terms] OR (Infantile subacute necrotizing encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((encephalomyelopathies, subacute necrotizing[MeSH Terms] OR (encephalomyelopathies, subacute necrotizing[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]) OR ("chorea"[Title/Abstract] OR "chorea"[MeSH Terms])) OR ((motor[Title/Abstract] OR (gestur*[Title/Abstract]) OR (vocal[Title/Abstract])) OR ((subacut*[Title/Abstract] OR (necroti*[Title/Abstract]) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract])) AND ((pimozyde[Title/Abstract] OR (orap[Title/Abstract]))	269
27	((pimozyde[Title/Abstract] OR (orap[Title/Abstract])) AND ((((((t[Title/Abstract]) OR (tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor or vocal tic disorder[MeSH Terms])) OR (chronic motor[Title/Abstract] OR vocal tic disorder[Title/Abstract])) OR (tics[Title/Abstract]) OR (tics[MeSH Terms])) OR ((spasm[Title/Abstract] OR (spasm[MeSH Terms])) OR ((motor[Title/Abstract] OR (gestur*[Title/Abstract]) OR (vocal[Title/Abstract])) OR ((leigh syndrome[Title/Abstract] OR (leigh disease[Title/Abstract])) OR ((disease, leigh s[MeSH Terms] OR (leigh syndrome[MeSH Terms])) OR ((Infantile subacute necrotizing encephalopathy[MeSH Terms] OR (Infantile subacute necrotizing encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((encephalomyelopathies, subacute necrotizing[MeSH Terms] OR (encephalomyelopathies, subacute necrotizing[Title/Abstract])) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]) OR ((chronic[Title/Abstract] OR (habit*[Title/Abstract])) OR ((subacut*[Title/Abstract] OR (necroti*[Title/Abstract]) OR (encephalomyelopath*[Title/Abstract]))	31

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 7.11.2023r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	exp pimozyde/	8431
2	pimozyde.ab,kw,ti.	2597
3	orap.ab,kw,ti.	48
4	orap.mp.	637
5	ticks.mp. or exp tick/	30823
6	tick*.ab,kw,ti.	43731
7	exp Leigh disease/ or leigh.mp.	3929
8	Leigh disease/ or leigh disorder.mp.	3084
9	Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy.ab,kw,ti.	170
10	Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy.mp. or exp Leigh disease/	3109
11	(vocal or motor or gestur*).ab,kw,ti.	548435
12	exp Gilles de la Tourette syndrome/ or tourette.mp.	10075
13	tourette.ab,kw,ti.	5267
14	tourette disease.mp. or Gilles de la Tourette syndrome/	9444
15	exp Gilles de la Tourette syndrome/ or tourette disorder.mp.	9475

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
16	1 or 2 or 3 or 4	8684
17	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	606413
18	16 and 17	1006
19	limit 18 to yr="2018 -Current"	118

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 7.11.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba publikacji
1	orap	15
2	pimozyde	285
3	tourette	643
4	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	312
5	tic or tics	1320
6	leigh disease	153
7	Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy	0
8	MeSH descriptor: [Leigh Disease] explode all trees	4
9	vocal or motor or gestur*	55876
10	chorea	481
11	spasm*	5698
12	chronic	185780
13	#1 or #2	285
14	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	240604
15	#13 and #14	136
16	#15 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Nov 2023, in Trials	12