



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Amantadyna
we wskazaniu:

dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.17.2018

Data ukończenia: 4 października 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIMS	Skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BPRS	Krótką psychiatryczną skalę oceny (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGI	Ogólna ocena stanu klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
CZN	Cena zbytu netto
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DMA	Danish Medicines Agency
DSM IV	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMA	Danish Medicines Agency
Dz. U.	Dziennik ustaw
ESMO	European Society for Medical Oncology
GMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GR	Gezondheidsraad
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem</i>)
IECS	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MMSE	Narzędzie przesiewowe do oceny otępień ang. Mini Mental State Examination
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOS	Newcastle Ottawa Scale

PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PO	Poziom odpłatności
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
SBU	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TD	Późna dyskineza (tardive dyskinesia)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WDS	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	15
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
7. Wskazanie dowodów naukowych	18
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
7.2. Opis badań włączonych do analizy	18
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
7.3.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	22
7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	23
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	26
9. Kluczowe informacje i wnioski	27
10. Źródła	29
11. Załączniki	30
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
12. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dotyczących późnych dyskinez	34

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2018-09-12
PLA.4604.569.2018.2.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- amantadyna

w zakresie wskazania: dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- amantadyna

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną amantadyna (amantadinum), dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających amantadynę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Viregyt-K, kapsułki, 100mg	50 kaps.	5909990320912	EGIS Pharmaceuticals PLC 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. Węgry

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 12 września 2018 r. znak PLA.4604.569.2018.2.ISO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- amantadyna

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dyskineza późna u osób dorosłych – leczenie.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Dyskineza późna (ang. tardive dyskinesia) to zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujący mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz nieskoordynowane ruchy w obrębie tułowia i kończyn. Dyskinezy późne są częstym efektem ubocznym przewlekłego leczenia neuroleptykami i znacząco upośledzają jakość życia chorych. W klasyfikacji ICD-10¹ dyskineza późna jest oznaczana kodem G24.01.

Etiologia i patogeneza

Późne dyskinezy powstają na skutek przewlekłej terapii lekami przeciwpsychotycznymi, prowadzącej do up-regulacji receptorów dopaminergicznych oraz ich hipersensytyzacji. Powstają w trakcie długotrwałego leczenia neuroleptykami (dłuższej niż 6 miesięcy, mogą pojawić się podczas zmniejszenia dawki lub odstawiania), mają charakter przewlekły, ustępują zaledwie w 5–40% przypadków. Mechanizm powstawania dyskinez może być związany również z nadmierną aktywnością glutaminergiczną korowo-prążkowiowych dróg projekcyjnych prowadzących do rdzenia, dlatego leczenie obejmuje podanie antagonistów receptora NMDA (N-metylo-D-asparagina) – amantadyny – hamujących transmisję glutaminergiczną. Rzadkie przypadki późnych dyskinez obserwowano podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych i litu. Późne dyskinezy mogą się utrzymywać długotrwale, nawet do 5 lat po odstawieniu wywołującego je leku.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rozpowszechnienie późnych dyskinez w różnych opracowaniach szacowane jest od 0,5% do 65%. Tak duża rozpiętość wartości wynika z faktu, że rozpowszechnienie dyskinez jest znacząco inne w poszczególnych grupach chorych wyselekcjonowanych pod względem wieku, czasu stosowania neuroleptyków, płci. Rozpowszechnienie dyskinez późnych jest znacznie wyższe u pacjentów geriatrycznych i przewlekłe przebywających w zakładach opiekuńczych (>50%). Uśredniając, dyskineza późna (wszystkie stopnie nasilenia) występuje u 20 – 35% pacjentów leczonych neuroleptykami.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Najczęstszą formą dyskinezy późnej są zaburzenia ruchowe w obrębie mięśni twarzy, ust i języka. Rzadziej obejmują inne części ciała: szyję, tułów, miednicę i kończyny. Częstość występowania późnych dyskinez w obrębie poszczególnych części ciała wygląda następująco (wg. Klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM IV, ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders): twarzowe dyskinezy (75%), zaburzenia ruchów kończyn (50%), zaburzenia ruchów w obrębie tułowia (50%).

Dyskinezy późne to choroby przewlekłe, które mogą się utrzymywać przez lata po odstawieniu leków, a u niektórych pacjentów są nieuleczalne. Korzystnymi czynnikami prognostycznymi są: młodszy wiek pacjenta, niższe dawki leków przeciwpsychotycznych, dłuższy czas obserwacji, krótszy czas stosowania leczenia i krótszy czas trwania choroby. Na pogorszenie rokowania u chorych na dyskinezy późne wpływa fakt, że mają one charakter przewlekły i wiążą się ze stygmatyzacją społeczną chorego. Zjawisko to utrudnia proces rehabilitacji oraz negatywnie wpływa na współpracę podczas leczenia. Nie znaleziono danych na temat wpływu dyskinez na długość życia pacjentów.

Czynniki ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo choroby to:

- podeszły wiek
- płeć żeńska
- rozpoznawanie zaburzeń afektywnych
- organiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego
- wczesne objawy pozapiramidowe
- występowanie dyskinez późnych w rodzinie pacjenta
- palenie papierosów
- cukrzyca

¹ Według najnowszej wersji strony www.ICD10data.com, dyskineza późna ma kod ICD-10: G24.01, natomiast na stronie www.onkologia-online.pl (Polska) dyskineza zalicza się do kodu G24.0 (dystonia wywołana przez leki).

- czynniki związane ze stosowanym leczeniem (rodzaj leku, wysokie dawki, czas leczenia neuroleptykami, wysokie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych).

Rozpoznanie choroby

Do rozpoznania dyskinezy późnej po pierwsze należy stwierdzić leczenie neuroleptykiem i spowodowane jego przyjmowaniem pojawienie się zaburzeń ruchowych o typie płasawicznym, atetotycznym, czy rytmicznym. Kryteria oceny zaburzeń przedstawione są w DSM IV (klasyfikacja zaburzeń psychicznych) i obejmują:

- A. Ruchy mimowolne języka, żuchwy, tułowia czy kończyn, które wystąpiły w związku z przyjmowaniem neuroleptyków.
- B. Ruchy mimowolne są obserwowane przez okres przynajmniej 4 tygodni i przyjmują jedną z następujących form:
 - ruchy płasawiczne
 - ruchy atetotyczne
 - ruchy rytmiczne (stereotypowe)
- C. Objawy wymienione w punktach A i B rozwijają się podczas kuracji neuroleptykami lub w przeciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia doustnego
- D. Kuracja neuroleptyczna trwała przynajmniej 3 miesiące (1 miesiąc w przypadku osób powyżej 60 roku życia).
- E. Objawy nie są związane z zaburzeniami neurologicznymi czy somatycznymi, źle dobraną protezą zębów, czy przyjmowaniem innych leków, które mogą powodować ostre, odwracalne dyskinezy. Objawy tych zaburzeń powinny występować przed rozpoczęciem kuracji neuroleptykami.
- F. Objawy nie są ostro występującymi poneuroleptycznymi zaburzeniami ruchu.

Do oceny późnych dyskinez najczęściej stosowana jest skala AIMS (skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych, ang. Abnormal Involuntary Movement Scale).

Aktualne postępowanie medyczne

Zalecane postępowanie w leczeniu dyskinez obejmuje zastosowanie deutetrabenazyny lub walbenazyny. Zastosowanie w leczeniu dyskinez znajdują także klonazepam, ekstrakt z *Gingko biloba*, głęboka stymulacja mózgu, które prawdopodobnie wpływają na poprawę objawów w przebiegu TD i mogą być stosowane. Klonazepam jest prawdopodobnie skuteczny w krótkoterminowym (maks. 3 miesiące) leczeniu objawów TD i powinien być rozważany jako opcja terapeutyczna w leczeniu krótkoterminowym. Ponadto, w terapii można zastosować tetrabenazynę i amantadynę. Amantadyna może wiązać się z pewnymi korzyściami w terapii TD w przypadku gdy jest stosowana jako terapia dodana do leczenia przeciwpsychotycznego.

W piśmiennictwie opisywane są próby leczenia dyskinez za pomocą neuroleptyków II-generacji, czy leków antycholinergicznych jednak ich skuteczność w redukcji objawów jest dyskusyjna.

Źródła: AOTMiT nr sprawy: OT.4330.4.2017 na podstawie: Niedźwiedzka 1999, Niedźwiedzka 200, Mosiołek 2014, Tarsy 2018: <https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-prevention-prognosis-and-treatment?csi=86fe5aa1-7b8d-44ab-a455-7c2eb0b84711&source=contentShare> [dostęp: 1.10.2018], AAN 2013 i AAN 2018.

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące danych nt. liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD – 10: G24.0, w dniu 3 października 2018 r. Agencja otrzymała stosowne dane. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD – 10: G24.0 (określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące) w latach 2015 – 2018 (styczeń - czerwiec)

Rok	2015	2016	2017	2018 (styczeń - czerwiec)
Liczba pacjentów	242	225	208	126

Źródło: Dane NFZ: Znak: DGL.4450.223.2018 / 2018.52760.PD / IK: 233508

Według danych z Narodowego Funduszu zdrowia liczba chorych na dyskinezę późną w latach 2015-2017 wahała się pomiędzy 208-242 pacjentów rocznie.

Terapia amantadyną w latach 2015 – 2018 u pacjentów z rozpoznaniem G24.0 została zrefundowana u 4 chorych. Biorąc jednak pod uwagę wiek pacjentów, którzy otrzymywali amantadynę w podanych latach (od 20 do 64 lat) należy przypuszczać, że wskazanie G24.0 zostało określone u pacjentów jako wskazanie współistniejące, a lek został wydany z uwagi na wskazanie zarejestrowane tj. choroba i zespół Parkinsona.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną amantadynę. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest 1 lek zawierający amantadynę, dostępny w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności – 30%, we wskazaniu: choroba i zespół Parkinsona. Aktualnie lek ten nie jest finansowany w ramach ocenianego wskazania off-label.

Tabela 3. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego amantadynę (Viregyt-K)

Nazwa handlowa	Viregyt-K
Refundowane prezentacje	kaps., 100 mg, 50 szt.
Kod ATC	N04BB01
Substancja czynna	Amantadinum*
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	<p><u>Choroba Parkinsona</u></p> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> Początkowo 100 mg / dobę przez pierwszy tydzień zwiększając dawkę do 100 mg 2x na dobę. Dawka może być dobierana na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych. Dawki przekraczające 200 mg na dobę mogą powodować dodatkowe łagodzenie objawów, lecz mogą być także związane ze zwiększoną toksycznością. Nie należy przekraczać dawki 400 mg/dobę. Dawka powinna być zwiększana stopniowo, w odstępach co najmniej 1 tygodnia. <p>Pacjenci w podeszłym wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ponieważ pacjenci powyżej 65 lat wykazują tendencję do mniejszego klirensu nerkowego i w rezultacie większego stężenia leku w osoczu krwi, należy stosować u nich najmniejszą skuteczną dawkę leku. Amantadyna działa w ciągu kilku dni, jednak może dojść do utraty skuteczności działania w ciągu kilkumiesięcznego leczenia. Skuteczność może być przedłużona przez odstawienie leku na okres trzech do czterech tygodni, co wydaje się przywracać jego aktywność. W tym czasie należy kontynuować istniejące leczenie przeciwparkinsonowskie lub w razie wskazań klinicznych rozpocząć leczenie małą dawką lewodopy. Odstawianie amantadyny powinno być stopniowe, np. połowa dawki w odstępach tygodniowych. <p><i>Leczenie skojarzone:</i> w trakcie wstępnego leczenia amantadyną należy kontynuować leczenie każdym już stosowanym lekiem przeciwparkinsonowskim. Jest wówczas możliwe stopniowe zmniejszanie dawki tamtego leku. Dawkę należy zmniejszać szybciej w razie nasilonych działań niepożądanych. U pacjentów otrzymujących duże dawki leków przeciwocholinergicznym lub lewodopy faza wstępna leczenia amantadyną powinna być przedłużona do 15 dni.</p> <p><u>W zakażeniach wirusem grupy A:</u></p> <p>Zalecane jest możliwie jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia grypy i kontynuowanie go przez 4 do 5 dni. Przy rozpoczynaniu leczenia amantadyną w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, czas trwania gorączki i innych objawów jest krótszy o 1-2 dni, a zwykle towarzysząca grypie reakcja zapalna drzewa oskrzelowego ustępuje szybciej.</p> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> 100 mg / dobę przez zalecany okres. <p>Pacjenci w starszym wieku (powyżej 65 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> czynność nerek ma wpływ na stężenia amantadyny w osoczu krwi. U pacjentów w starszym wieku półokres eliminacji jest dłuższy, a klirens nerkowy związku zmniejszony w porównaniu z osobami młodymi. Odpowiednia może być dawka dobową poniżej 100 mg, lub 100 mg podawana w odstępach dłuższych niż jeden dzień. <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku 10-15 lat: 100 mg na dobę przez zalecany okres. Dzieci poniżej 10 lat: dawkowanie nie zostało ustalone. <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> dawka amantadyny powinna być zmniejszona. Można to uzyskać przez zmniejszenie całkowitej dawki dobowej, lub przez wydłużenie odstępu między dawkami według klirensu kreatyniny.
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Choroba Parkinsona. Zakażenia wirusem grypy typu A.

Nazwa handlowa	Viregyt-K
Zakres wskazań objętych refundacją	Choroba i zespół Parkinsona.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Choroba Parkinsona: wykazano, że amantadyna jest antagonistą receptorów glutaminianowych podtypu N-metylo-D-asparagianu (NMDA) o małym powinowactwie. Nadaktywność neuroprzewodnictwa glutaminergicznego ma wpływ na powstawanie objawów parkinsonowskich. Uważa się, że skuteczność kliniczna amantadyny jest wynikiem antagonizmu leku względem podtypu NMDA receptorów glutaminianowych. Ponadto amantadyna może także wywierać pewne działanie przeciwcholinergiczne. Zakażenie wirusem grypy A: amantadyna w małych stężeniach swoiście hamuje replikację wirusów grypy A. W oznaczeniu wrażliwości metodą zmniejszenia liczby łyseinek, wirusy ludzkiej grypy, w tym podtypy H1N1, H2N2 i H3N2 są hamowane przez amantadynę w stężeniach $\leq 0,4 \mu\text{g/ml}$. Amantadyna hamuje wczesne stadium replikacji wirusa blokując pompę protonową wirusowego białka M2. Ma to dwa działania; zatrzymuje usuwanie otoczki wirusa i unieczynnia nowo syntetyzowaną wirusową hemaglutyninę. Wpływ na późne etapy replikacji stwierdzono dla reprezentatywnych wirusów ptasiej grypy.</p> <p>Dane z badań reprezentatywnych szczepów wirusa grypy A wskazują, że amantadyna przypuszczalnie działa na uprzednio nieznanne szczepy i mogłaby być stosowana we wczesnych stadiach epidemii, przed ogólną dostępnością szczepionki przeciw szczepowi wywołującemu epidemię.</p>
Podmiot odpowiedzialny	EGIS Pharmaceuticals PLC
Dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12. 02. 1979 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4.11.2013

*Viregyt-K zawiera jako substancję czynną chlorowoderek amantadyny (*Amantadini hydrochloridum*).

Źródło: ChPL Viregyt-K

Komentarz Agencji

Zgodnie z wykazem leków dopuszczonych do obrotu (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018, poz. 23), w Polsce dostępny jest lek zawierający siarczan amantadyny – Amantix (*Amantadini sulfas*) (Viregyt-K zawiera chlorowoderek amantadyny):

- Amantix, 100 mg / 30 tabl. lub 100 tabl. tabletki powlekane (podmiot odpowiedzialny: Merz Pharmaceuticals GmbH);
- Amantix, 200 mg/500 ml, roztwór do infuzji (podmiot odpowiedzialny: Merz Pharmaceuticals GmbH);

Wskazania zarejestrowane:

- Początkowe oraz intensywne leczenie ciężkich i zagrażających życiu objawów choroby Parkinsona.
- Leczenie zaburzeń świadomości i stanu czuwania o różnej etiologii (jako element kompleksowej terapii w warunkach szpitalnych).

Źródło: <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych> (data dostępu: 24.09.2018)

FDA zarejestrowało lek Gocovri zawierający substancję czynną chlorowoderek amantadyny we wskazaniu dyskineza u osób z chorobą Parkinsona leczonych lewodopą z lub bez równoległego stosowania leków dopaminergicznych.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208944lbl.pdf (data dostępu: 24.09.2018)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające amantadynę nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Należy jednak wskazać, że w 2018 r. została wydana Rekomendacja Prezesa Agencji oraz Stanowisko Rady Przejrzystości dla leku Dystardis (tetrabenazyna) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. Obie decyzje były negatywne, z uwagi na brak dowodów naukowych wysokiej jakości dla porównania tetrabenazyny z klonazepamem lub amantadyną, które są uznane za najlepsze leczenie wspomagające.

Źródło: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dn. 5 lutego 2018 r. i Rekomendacja nr 16/2018 z dn. 9 lutego 2018 r.

Zakres wskazań zarejestrowanych produktu leczniczego Dystardis:

- w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w płasawicy Huntingтона;

- leczenie umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:
 - choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
 - przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
 - choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź
 - choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Źródło: ChPL Dystardis

Pomimo że lek znajduje się na wykazie leków dopuszczonych do obrotu w Polsce (Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), nie odnaleziono informacji aby był aktualnie dostępny w Polsce.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, za technologie alternatywne dla amantadyny w ocenianym wskazaniu uważa się inhibitory VMAT (pęcherzykowy transporter monoamin - ang. *vesicular monoamine transporter*, np. deutetrabenazyna, tetrabenazyna, walbenazyna), klonazepam, *Ginkgo biloba* oraz głęboką stymulację mózgu. Spośród tych terapii żadna nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Preparaty zawierające wyciąg z *Ginkgo biloba* dostępne są bez recepty.

Wykaz leków dopuszczonych do obrotu w Polsce nie zawiera produktów leczniczych zawierających deutetrabenazynę czy walbenazynę. Odnaleziono informację, że 1 kwietnia 2017 r. FDA zarejestrował produkt leczniczy zawierający walbenazynę (Ingrezza) do stosowania w leczeniu późnej dyskinezy u osób dorosłych. Jest to pierwszy lek zarejestrowany przez FDA w tym wskazaniu.

Źródło: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm552418.htm> (data dostępu: 26.09.2018 r.)

Pomimo że produkt leczniczy Dystardis zawierający tetrabenazynę jest zarejestrowany obok zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona także we wskazaniu zbliżonym do ocenianego, tj.: leczenie umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrępowanie (...), nie odnaleziono informacji, aby lek ten był dostępny w Polsce. Natomiast inny lek zawierający tetrabenazynę (Tetmodis) jest zarejestrowany i finansowany ze środków publicznych jedynie we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona.

Pomimo że klonazepam jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej, tj. w padaczce, to z danych otrzymanych od NFZ wynika, że jest stosowany przez pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G24.0. Pozostałe ww. substancje nie były stosowane w ocenianej populacji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad opracowaniem dot. zastosowania amantadyny we wskazaniu off-label: dyskineza późna, Agencja otrzymała jedno stanowisko od eksperta klinicznego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Dariusz Koziorowski, Prezes Sekcji Chorób Układu Pozapiramidowego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego wskazał, iż zasadna jest refundacja m.in. amantadyny w leczeniu pacjentów z dyskinezą późną. Ekspert wyraził również poparcie dla finansowania tetrabenazyny i głębokiej stymulacji mózgu. Amantadynę można podawać w krótkotrwałym leczeniu przy jednoczesnym przyjmowaniu neuroleptyków. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dot. liczby chorych z ocenianym wskazaniem, jednak zgodnie z opinią eksperta u 16 do 43% osób przyjmujących neuroleptyki może występować umiarkowana lub ciężka dyskineza późna.

Prof. Koziorowski wśród technologii alternatywnych wymienił: klonazepam (tylko do krótkotrwałego leczenia), tetrabenazynę (*mimo poziomu zaleceń C* [możliwe, że lek jest skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji – przypis analityka], *tetrabenazyna wydaje się być najskuteczniejszym i najbardziej uniwersalnym sposobem leczenia dyskinez późnych*), ekstrakt z *Ginkgo biloba* (u osób ze współistniejącą schizofrenią)

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.09.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: „dyskineza późna”, „tardive dyskinesia”, „tardive syndromes”. Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne (PTN 2017 i AAN 2018). AAN 2018 stanowi aktualizację wytycznych z 2013 roku. Zarówno PTN 2017 i AAN 2018 wymieniają amantadynę jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu dyskinezy późnej (siła rekomendacji C – skuteczność możliwa wg. AAN 2018). Amantadyna jest zalecana do stosowania razem z lekami neuroleptycznymi, jednak leczenie to powinno być krótkotrwałe.

Rekomendacja AAN 2018 jako I linię leczenia zaleca deutetrabenzynę lub walbenazyne (przy braku dostępu do tych terapii – tetrabenazyne). W przypadku niepowodzenia terapii w I linii zaleca się: klonazepam lub ekstrakt z *Gingko biloba*. Jeśli objawy choroby nie ustępują, należy zastosować tetrabenazyne lub amantadynę.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">PTN 2017 (Polska) <small>(nie zadeklarowano konfliktu interesów)</small></p>	<p>Wytyczne wymieniają amantadynę jako jedną z terapii w leczeniu późnej dyskinezy polekowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odstawienie leku neuroleptycznego zawsze należy konsultować z prowadzącym lekarzem psychiatrą. Odstawienie leku powinno się odbywać stopniowo i powoli, ponieważ nagłe odstawienie nasila objawy TD (ang. <i>tardive dyskinesia</i> – dyskineza późna). • Zaleca się zmianę leku neuroleptycznego na inny, o mniejszym potencjale wyzwalania TD*, w przypadku gdy kontynuacja terapii lekiem neuroleptycznym jest konieczna. • Amantadyna może być zalecana jako uzupełnienie leczenia dyskinezy późnej nawet w połączeniu z leczeniem neuroleptycznym (do krótkotrwałego leczenia). Zalecana dawka amantadyny to 300 mg/d. • Tetrabenazyne może być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu TD, szczególnie tych o charakterze płasawicznym i o lokalizacji oromand bularnej. Należy monitorować bezpieczeństwo terapii (szczególnie ważne w zakresie depresji i objawów parkinsonowskich). • Klonazepam (agonista receptora GABA) jest skuteczny w leczeniu dyskinezy późnej, ale ograniczeniem terapii są szybko rozwijająca się tolerancja i uzależnienie. • Toksyna botulinowa może być dobrą opcją terapeutyczną w leczeniu ogniskowej/segmentalnej dystonii polekowej. • W przypadkach złożonych i bardzo nasilonych ruchów (szczególnie dystonicznych), niepoddających się innej formie leczenia, warto rozważyć leczenie za pomocą głębokiej stymulacji mózgu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zgodnie z rekomendacjami brak jest wystarczających danych dot. stosowania antycholinergików (benzatropina, biperiden, triheksyfenidyl) w terapii TD (poziom U wg rekomendacji AAN – dane nieadekwatne lub sprzeczne, obecna wiedza nie pozwala udowodnić wyników terapii)</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p>* Do typowych antagonistów receptora dopaminy zalicza się: butyrofenony (haloperidol), fenotiazyny i ich pochodne oraz tioksanteny (chlorprotksen, flupentiksol). Wśród atypowych antagonistów receptora dopaminy wytyczne wymieniają leki II generacji (klozapinę, olanzapinę, risperidon, kwetiapinę, amisulprid) i III generacji (aripiprazol).</p>
<p>AAN 2018 (Stany Zjednoczone) (brak konfliktu interesów) Aktualizacja wytycznych z 2013 roku (wytyczne z 2013 r. stanowią integralną część aktualnych zaleceń)</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy późnych zaburzeń lekowych (ang. <i>tardive syndromes</i>, TS), w tym dyskinez późnych (ang. <i>tardive dyskinesias</i>, TD)</u></p> <p><u>Podtrzymane stanowisko względem rekomendacji opublikowanych w 2013 r. w zakresie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amantadyna używana razem z lekami neuroleptycznymi przez 7 tygodni redukuje objawy TS. Amantadyna z lekiem neuroleptycznym może być brana pod uwagę w krótkotrwałym leczeniu dyskinezy późnej (C). • Istnieje prawdopodobieństwo, że tetrabenazyna redukuje objawy dyskinezy późnej. W związku z tym AAN uważa, że tetrabenazyna może być brana pod uwagę w leczeniu dyskinezy późnej (C). • Ekstrakt z <i>Gingko biloba</i> jest prawdopodobnie skuteczny w leczeniu TS, ale dane o skuteczności są ograniczone do pacjentów ze schizofrenią. (B) • Klonazepam jest prawdopodobnie skuteczny w krótkoterminowym (maks. 3 miesiące) leczeniu objawów TD i powinien być rozważany jako opcja terapeutyczna w krótkoterminowym leczeniu TD (B). <p>AAN <u>nie rekomenduje</u> stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptyków II-ej generacji (np. klozapina, kwetiapina, risperidon, olanzapina) z uwagi na brak lub na niewystarczające dowody naukowe w tym zakresie (U). Nowe dowody naukowe dla klozapiny i kwetiapiny nie wpłynęły na zmianę stanowiska. • Neuroleptyków I-ej generacji (np. haloperidol, molindon, sulpiryd, fluperlapina, flupentiksol, tiopropazat) z uwagi na niewystarczające dowody naukowe w tym zakresie (U). W przypadku haloperidolu istnieje możliwość redukcji objawów późnej dyskinezy, jednak terapia ta wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona. • Blokerów kanału wapniowego (diltiazem), z uwagi na niewystarczające dowody naukowe w zakresie leczenia TD (B, klasa I). • Leków antycholinergicznycy, z uwagi na niewystarczające dowody naukowe w zakresie leczenia TD (U). <p>AAN wskazuje, że <u>nie ma wystarczających dowodów</u> pozwalających sformułować rekomendację w zakresie odstawienia lub zamiany antagonistów receptora dopaminy (DRBA, ang. <i>dopamine receptor blocking agents</i>) (U), czy stosowania witaminy E (U) w leczeniu TS.</p> <p><u>Zgodnie z nowymi doniesieniami naukowymi:</u></p> <p>AAN wskazuje na obecność mocnych dowodów naukowych pozwalających sformułować rekomendację dot. skuteczności w leczeniu TD dla deutetabenazyny oraz wa benazyiny (A)[^].</p> <p>Istnieją nowe dowody naukowe dla leczenia operacyjnego (głęboka stymulacja mózgu polegająca na umieszczeniu elektrod w części wewnętrznej gałki bladej (ang. <i>internal globus pallidus</i>, GPi) (C)</p> <p>AAN wskazuje, że <u>nie ma wystarczających dowodów</u> pozwalających sformułować rekomendację w zakresie stosowania zonisamidu (U)</p> <p>W przypadku późnych zaburzeń lekowych (TS) jako I linię leczenia zaleca się deutetabenazyne lub wa benazyne (przy braku dostępu do tych terapii – tetrabenazyne). W przypadku niepowodzenia terapii w I linii zaleca się: klonazepam lub ekstrakt z <i>Gingko biloba</i>. Jeśli objawy choroby nie ustępują, należy zastosować tetrabenazyne lub amantadynę. Przy podaniu tych leków należy monitorować pacjentów w kierunku ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>[^] obie substancje zostały zatwierdzone przez FDA w leczeniu dyskinezy późnej</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A – lek uznany za skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji (wymaga przynajmniej 2 badań klasy I)</i></p> <p><i>B – lek prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji (wymaga przynajmniej 1 badania klasy I lub 2 badań klasy II)</i></p> <p><i>C – możliwe, że lek jest skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy w leczeniu opisywanej choroby w opisywanej populacji (wymaga przynajmniej 1 badania klasy II lub 2 badań klasy III)</i></p> <p><i>U – dane nieadekwatne lub sprzeczne, obecna wiedza nie pozwala udowodnić wyników terapii</i></p> <p><u>Sila dowodów:</u></p> <p><i>Klasa I – randomizowane badanie kontrolowane, z obiektywnym podsumowaniem wyników. Badanie musi spełniać poniższe kryteria:</i></p> <p>- ukryty przydział</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- dobrze zdefiniowane punkty końcowe</p> <p>- dobrze zdefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia do badania</p> <p>- odnotowanie pacjentów, którzy nie ukończyli badania</p> <p><i>Klasa II - randomizowane badanie kontrolowane, z obiektywnym podsumowaniem wyników, które nie spełniło wszystkich powyższych kryteriów lub prospektywne badanie kohortowe z obiektywnym podsumowaniem wyników, które spełnia kryteria:</i></p> <p>- dobrze zdefiniowane punkty końcowe</p> <p>- dobrze zdefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia do badania</p> <p>- odnotowanie pacjentów, którzy nie ukończyli badania</p> <p><i>Klasa III – wszystkie inne badania kliniczne kontrolowane, w których wyniki są niezależnie ocenione</i></p> <p><i>Klasa IV – badania, które nie spełniają kryteriów klasy I, II i III, mogą to być opinie ekspertów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: grant: International Research Network, Chulalongkorn Academic Advancement Fund, National Research Council (Tajlandia), Center of Excellence (Chulalongkorn University, Bangkok, Tajlandia).</i></p>

Skróty: TD – dyskineza późna (ang. tardive dyskinesia), TS – późne zaburzenia lekowe (ang. tardive syndromes), DRBA – antagoniści receptora dopaminy (ang. dopamine receptor blocking agent). *Do typowych antagonistów receptora dopaminy zalicza się: butyrofenony (haloperidol), fenotiazyny i ich pochodne oraz tioksanteny (chlorprot ksen, flupentiksol). Wśród atypowych antagonistów receptora dopaminy wytyczne wymieniają leki II generacji (klozapinę, olanzapinę, risperidon, kwetiapinę, amisulprid) i III generacji (aripiprazol).

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających amantadynę w analizowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *amantadine*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających amantadynę we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Wyszukiwanie przeprowadzono 19 września 2018 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z późnymi dyskinezami polekowymi	Inna niż w kryterium włączenia badań
Interwencja	Amantadyna	Inna niż w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem stosowania amantadyny	Nie zdefiniowano
Typ badań	Przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez; RCT. W przypadku braku odnalezienia RCT zdecydowano o włączeniu badań eksperymentalnych jednoramiennych i prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych. W przypadku nieodnalezienia ww. typów badań w postaci pełnych tekstów, dopuszczono możliwość włączenia abstraktów oraz listów do redakcji.	Przeglądy systematyczne uwzględniające opisy przypadków, przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, serie przypadków, opisy przypadków, rekomendacje.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim	Nie zdefiniowano

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Charakterystyka badań

Ze względu na niewielką liczbę doniesień naukowych, zdecydowano o włączeniu do analizy również publikacji, których dostępny był jedynie abstrakt lub w postaci listu do redakcji.

Odnaleziono 6 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Spośród publikacji włączonych do przeglądu, jedynie Pappa 2010 jest badaniem RCT dostępnym w wersji pełnotekstowej. Analitycy Agencji nie odnaleźli publikacji pełnotekstowych badań: Angus 1997 oraz Allen 1982. Publikacja Decker 1971, Crane 1971, Janowsky 1972 były dostępne w postaci listu do redakcji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis badania Pappa 2010, w którym populację badaną stanowili chorzy ze schizofrenią. Z uwagi na bardzo ograniczony i wybiórczy opis pozostałych badań włączonych do analizy, ich charakterystyki nie zostały przedstawione w tabeli, natomiast scharakteryzowano je w punkcie *Charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy*, znajdującym się pod tabelą.

Tabela 6. Charakterystyka badań przeprowadzonych w populacji z dyskinezą późną

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe* (wybrane)
Pappa 2010 Źródło finansowania: autorzy zgłosili brak źródeł finansowania Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.	Typ badania: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, typu <i>cross-over</i> Interwencja: amantadyna w dawce 100 mg Komparator: placebo I okres badania: 2 tygodnie Faza wash-out: 4 dni Cross-over II okres badania: 2 tygodnie	Kryteria włączenia: pacjenci ze schizofrenią i zdiagnozowanymi późnymi dyskinezami, leczeni w szpitalu Ioannina University Hospital (Grecja) Kryteria wykluczenia: współistniejąca nieustabilizowana lub poważna choroba w tym niewydolność nerek, nietolerancja amantadyny w wywiadzie, niestabilny stan psychiczny, karmienie piersią, ciąża, brak stosowania akceptowalnych metod antykoncepcji Liczba pacjentów włączonych do badania: N=22 Liczebność grupy badanej: n=11 Liczebność grupy kontrolnej n=11 Po okresie <i>wash-out</i> oraz zmianie terapii: Liczebność grupy badanej: n=11 Liczebność grupy kontrolnej n=11 Z badania nie utracono żadnego chorego.	<ul style="list-style-type: none"> wynik w skali AIMS (Abnormal Involuntary Movements Scale) ubezważnienie zaniepokojenie wynik w skali CGI (Clinical Global Impression) wynik w skali MMSE (Mini Mental State Examination) wynik w skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

*skala AIMS - Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych – ocenia stopień nasilenia zaburzeń ruchowych w późnych dyskinezach; skala CGI – ogólna ocena stanu klinicznego, ocenia odpowiedź na leczenie i skuteczność leczenia w badaniach pacjentów z zaburzeniami psychicznymi; skala MMSE - kliniczna skala służąca do badania zaburzeń w funkcjonowaniu poznawczym pacjenta i monitorowania przebiegu choroby; skala BPRS - skala do szybkiej oceny dynamiki objawów psychopatologicznych wśród pacjentów psychiatrycznych z różnymi rozpoznaniemami

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy

Angus 1997

Publikacja Angus 1997 opisuje trwające 18 tygodni badanie typu *cross-over*, w którym badano wpływ stosowania amantadyny i neuroleptyków na pacjentów z późnymi dyskinezami. Efekty zdrowotne oceniano na podstawie skal właściwych dla oceny dyskinez późnych, objawów pozapiramidowych oraz oceny stanu psychicznego chorego.

Allen 1982

W badaniu Allen 1982 opisano czternaścioro pacjentów z dyskinezami późnymi (badanie typu *open-label*). Sześciorgu z nich do terapii neuroleptykami (tierydazyna n=5, dawka 100-300 mg/dzień, haloperidol n=1, dawka 6 mg/dzień) dodano amantadynę w dawce 100-300 mg/ dzień. Czterech pacjentów oceniano podając im jedynie neuroleptyk, u trojga nie stosowano żadnego leczenia, a jeden pacjent otrzymywał amantadynę w monoterapii. W badaniu oceniano stopień nasilenia zaburzeń ruchowych w późnych dyskinezach za pomocą skali AIMS.

Janowsky 1972

W publikacji Janowsky 1972 opisano 2 podwójnie zaślepienie badania typu *cross-over* dot. oceny redukcji objawów ogółem oraz drżenia po zastosowaniu amantadyny (w postaci chlorowodoru) u pacjentów z dyskinezami późnymi i z objawami pseudoparkinsonizmu. Chorzy przez 10 dni otrzymywali 100 mg amantadyny 3 x dziennie przez 10 dni, grupa kontrolna otrzymywała placebo 3 x dziennie. Populacja w 1. badaniu wyniosła 14 chorych, natomiast w drugim 10 (byli to ci sami chorzy). Autorzy badania nie podali za pomocą jakiej skali przeprowadzili ocenę skuteczności amantadyny.

Decker 1971

W publikacji Decker 1971 opisano przypadki 6 kobiet w wieku postmenopauzalnym z przewlekłą schizofrenią i dyskinezami późnymi. Okres obserwacji wynosił 4 dni przed podaniem leku, w tym czasie nasilenie objawów pacjentek oceniano dwa razy dziennie. Następnie pacjentki otrzymały amantadynę w postaci chlorowodoru

(preparat Symmetrel) w dawce 300 mg dziennie przez tydzień, kontynuując jednocześnie terapię lekami antypsychotycznymi oraz lekami antyparkinsonowskimi. Po zakończeniu terapii, pacjentki obserwowano jeszcze przez tydzień, oceniając nasilenie ich objawów. Autorzy badania nie podali za pomocą jakiej skali przeprowadzili ocenę skuteczności amantadyny.

Crane 1971

Publikacja Crane 1971 dotyczy 9 pacjentów z późnymi dyskinezami i objawami pseudoparkinsonizmu, którym podawano amantadynę przez 2 tygodnie. W 1. tygodniu terapii pacjenci otrzymywali 100 mg 2x dziennie, w drugim tygodniu 200 mg 2x dziennie. Autor badania nie określił jakie punkty końcowe będą oceniane i za pomocą jakich narzędzi zostanie przeprowadzona ocena skuteczności amantadyny.

Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocenę jakości badań przeprowadzono jedynie dla badania randomizowanego. Z uwagi na ograniczoną ilość informacji przedstawioną w pozostałych badaniach dostępnych w postaci abstraktów lub listów do redakcji, ich ocena jakości nie była możliwa.

Pappa 2010

Jakość randomizowanego badania Pappa 2010 oceniono w skali Cochrane. Szczegółowe informacje zawarte są w poniższej tabeli.

Ogólną jakość badania Pappa 2010 oceniono jako niemożliwą do ustalenia, ze względu na brak kluczowych informacji dotyczących sposobu przeprowadzenia randomizacji oraz niepewność związaną z prawidłowym zaślepieniem pacjentów i personelu medycznego.

Tabela 7. Ocena jakości badania Pappa 2010 w skali Cochrane

Rodzaj błędu	Domena	Ocena ryzyka	Komentarz
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Losowy przydział do grup	niemożliwe do ustalenia	Brak opisu szczegółów przeprowadzenia randomizacji.
	Utajnienie kodu randomizacji	niemożliwe do ustalenia	Brak informacji o sposobie utajnienia kodu randomizacji.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	niemożliwe do ustalenia	Badanie było podwójnie zaślepienie (należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku złej tolerancji dawki przez pacjenta, choremu dostosowywano wielkość dawki, co mogło się wiązać z odślepieniem personelu medycznego).
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Zaślepienie oceny wyników badania.	niskie	Osoby zaangażowane w przedstawienie wyników badania były zaślepienie.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Niepełne dane na temat wyników	niskie	Wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania ukończyli badanie.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	Wybiórcze raportowanie	wysokie	Wyniki kilku punktów końcowych nie zostały podane. Autorzy nie podają wartości SD dla średnich z wyników (pomimo takiej deklaracji w metodyce badania). Średnią, przedział, wartość parametru p dla wyników w skali BPRS, MMSE, CGI podano jedynie dla wyników otrzymanych na końcu badania.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)	Inne źródła błędów	niemożliwe do ustalenia	niewystarczające informacje do oceny innych źródeł błędów.

Skala CGI – ogólna ocena stanu klinicznego, ocenia odpowiedź na leczenie i skuteczność leczenia w badaniach pacjentów z zaburzeniami psychicznymi; skala MMSE - kliniczna skala służąca do badania zaburzeń w funkcjonowaniu poznawczym pacjenta i monitorowania przebiegu choroby; skala BPRS - skala do szybkiej oceny dynamiki objawów psychopatologicznych wśród pacjentów psychiatrycznych z różnymi rozpoznaniemami

7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Pappa 2010

Badanie Pappa 2010 obejmowało 3 etapy. Po randomizacji pacjenci otrzymywali amantadynę (n=11, dawka początkowa 100 mg/dzień, dawka końcowa 400 mg/dzień) lub placebo (n=11) przez 2 tygodnie. Następnie terapię wstrzymywano na 4 dni (faza *washout*), po czym pacjenci otrzymujący wcześniej amantadynę otrzymywali

placebo, a pacjenci otrzymujący placebo – amantadynę (*crossover*). Terapię kontynuowano przez 2 tygodnie. Wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania ukończyli je. Dyskinezy późne oceniano za pomocą skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*). Pierwszorzędowym punktem w badaniu był wynik w skali AIMS uzyskany przez chorego na początku oraz po 2 tygodniach terapii. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: ocena neuropsychiatryczna za pomocą BPRS (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*), ocena funkcji poznawczych za pomocą skali MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*), skali CGI (ang. *Clinical Global Impression*), ubezwłasnowolnienia, zaniepokojenia – autorzy badania nie precyzują w jaki sposób oceniano zaniepokojenie oraz co dokładnie rozumieją pod pojęciem ubezwłasnowolnienie.

Tabela 8. Punkty końcowe oceniane w badaniu

Punkt końcowy	Amantadyna średnia (SD)*	Placebo średnia (SD)*	p-wartość
Ocena nasileń objawów choroby (skala AIMS)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	0,000
Ubezwłasnowolnienie	b/d (b/d)	b/d (b/d)	0,008
Zaniepokojenie	b/d (b/d)	b/d (b/d)	0,511
Ocena funkcjonowania neuropsychiatrycznego (skala BPRS)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	0,01
Ocena funkcji poznawczych (skala MMSE)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	0,001
Ocena globalnych zmian (skala CGI)	b/d (b/d)	b/d (b/d)	0,000

b/d – brak danych

*w publikacji nie podano wyników (autorzy w metodyce badania podali, że wyniki zostaną wyrażone jako średnia (odchylenie standardowe)). AIMS - Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych – ocenia stopień nasilenia zaburzeń ruchowych w późnych dyskinezach, skala CGI – ogólna ocena stanu klinicznego, odpowiedź na leczenie i skuteczność leczenia w badaniach pacjentów z zaburzeniami psychicznymi; skala MMSE - kliniczna skala służąca do badania zaburzeń w funkcjonowaniu poznawczym pacjenta i monitorowania przebiegu choroby; skala BPRS - skala do szybkiej oceny dynamiki objawów psychopatologicznych wśród pacjentów psychiatrycznych z różnymi rozpoznaniemami

Publikacja odnosi się zarówno do wyników uzyskanych w grupie amantadyny w porównaniu do grupy otrzymującej placebo jak i dla wyników uzyskanych przed i po terapii amantadyną.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w tabeli, odnoszącymi się do porównania chorych otrzymujących amantadynę vs placebo, zaobserwowano **istotnie statystycznie** różnicę pomiędzy obiema grupami na korzyść terapii aktywnej w odniesieniu do uzyskanego wyniku w skali AIMS, ubezwłasnowolnienia, oceny funkcjonowania neuropsychiatrycznego ocenianej w skali BPRS oraz oceny funkcji poznawczych (MMSE) i ogólnej oceny stanu klinicznego (CGI). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do występowania zaniepokojenia.

W odniesieniu do porównania wyników przed oraz po terapii amantadyną, pacjenci **uzyskali istotną statystycznie redukcję** średniej wartości w skali AIMS o 21,81% w porównaniu do wyniku przed terapią (13,5 pkt przed terapią, 10,5 pkt po terapii, $p=0,000$). W przypadku grupy placebo, nie nastąpiła redukcja średniej wartości w skali AIMS przed i po terapii (autorzy nie podają wyników liczbowych). Dodatkowo, podanie amantadyny spowodowało istotną statystycznie różnicę w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia leczenia w odniesieniu do ubezwłasnowolnienia oraz wyniku uzyskanego w skali Clinical Global Impression. Podanie amantadyny nie wpłynęło na zdolności poznawcze chorych, oceniane za pomocą MMSE, zaniepokojenie, oraz wynik w skali BPRS.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badań dostępnych w postaci abstraktów i listów do redakcji.

Tabela 9. Wyniki badań dostępnych w postaci abstraktów i listów do redakcji

Badanie	Opis wyników
Angus 1997	Wyniki badania wskazują, że amantadyna jest <u>istotnie statystycznie lepsza</u> niż placebo w terapii późnych dyskinez oraz że ryzyko nasilenia objawów psychozy jest niewielkie.
Allen 1982	Wyniki obserwacji oparte na skali AIMS (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>) wykazały, że pacjenci otrzymujący skojarzenie neuroleptyku z amantadyną <u>uzyskali wyższą redukcję w nasileniu objawów</u> i otrzymali w skali AIMS 2,67 pkt., nieotrzymujący żadnego leczenia 17,5 pkt., natomiast pacjenci otrzymujący monoterapię neuroleptykiem 11,5 pkt. U pacjenta otrzymującego samą amantadynę nie nastąpiła poprawa objawów do momentu dołączenia do jego terapii haloperidolu. U pacjentów, którzy zaprzestali terapii amantadyną, kontynuując jednocześnie terapię neuroleptykiem, nastąpił nawrót objawów choroby. Po ponownym włączeniu amantadyny do terapii nastąpiła poprawa. Autor badania wskazuje, że ze

Badanie	Opis wyników
	względu na fakt, że w większości przypadków pacjenci sami stanowili swoją próbę kontrolną, można wnioskować, że to amantadyna, a nie maskujący efekt neuroleptyku, była odpowiedzialna za redukcję objawów dyskinezy. Autor wskazuje na konieczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych, aby ustalić skuteczność skojarzenia amantadyny z neuroleptykami w tym wskazaniu.
Janowsky 1972	Według autora <u>nie wykazano wpływu amantadyny na objawy późnych dyskinez</u> , natomiast amantadyna była skuteczniejsza niż placebo w leczeniu drżenia u 3 pacjentów z objawami pseudoparkinsonizmu. W publikacji nie podano ilościowych wyników dla każdej z grup.
Decker 1971	Całkowite ustanie objawów lub <u>istotna statystycznie redukcja</u> ich nasilenia była widoczna u wszystkich pacjentek już 4 dnia od rozpoczęcia terapii, a objawy powróciły lub zbliżyły się do poziomu sprzed rozpoczęcia leczenia w 3 dni po zaprzestaniu terapii amantadyną. Na 3 dni przed rozpoczęciem terapii amantadyną, średni wynik pacjentek w ilościowej skali do oceny dyskinezy późnej (autorzy nie podają szczegółów dotyczących skali) wynosił 2,13 +/- 0,12 (średnia +/- błąd standardowy średniej). Przez ostatnie 3 dni terapii amantadyną wynik zmniejszył się do 1,12 +/- 0,26 (p=0,01). Po zakończeniu terapii amantadyną, w dniach 3-5 wynik powrócił do poziomu 2,08 +/- 0,20 (p=0,001).
Crane 1971	Autor nie odnosi się do wyników poszczególnych pacjentów, podsumowuje, że <u>nie wykazano wpływu amantadyny</u> na występowanie objawów dyskinez i nie zaleca stosowania leku w tym wskazaniu.

Ocena bezpieczeństwa

Pappa 2010

W badaniu nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. W grupie chorych otrzymujących amantadynę wystąpiła bezsenność (n=3), zaparcia (n=2), zawroty głowy (n=2), natomiast w grupie placebo odnotowano bóle głowy (n=3) oraz zawroty głowy (n=2).

Autorzy odnieśli się także do potencjalnego wpływu amantadyny na pogorszenie pozytywnych objawów psychozy. W badaniu nie wykazano, aby amantadyna zwiększała częstość wystąpienia objawów pozytywnych lub innych w porównaniu do placebo (oceniane na podstawie skali BPRS). Autorzy komentują, że jest to spójne z wynikami innych badań, jednak wskazują, że populacja chorych w ich badaniu była stabilna psychicznie i/lub miała mało objawów pozytywnych, co może tłumaczyć brak wpływu amantadyny na pogorszenie stanu psychozy, ponieważ badanie otwarte wykazało, że pacjenci niestabilni w okresie przed badaniem z większym prawdopodobieństwem odczuwali nasilenie objawów psychozy po podaniu amantadyny.

Angus 1997, Janowsky 1972, Decker 1971, Crane 1971, Allen 1982

W pozostałych odnalezionych badaniach autorzy nie odnoszą się do bezpieczeństwa terapii amantadyną. Pełnotekstowe wersje ww. publikacji nie były dostępne podczas prac nad niniejszą analizą.

7.3.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Dwa z włączonych do analizy badań dostępne były tylko w postaci abstraktu, co w znacznym stopniu uniemożliwia ich analizę oraz weryfikację przedstawionych wyników.

Należy także zwrócić uwagę, iż niektóre włączone do analizy badania pochodzą z lat 70-90, można więc przypuszczać, że zastosowana wtedy metodyka badań znacznie odbiegała od współczesnych standardów. Dodatkowo, diagnostyka zaburzeń ruchowych nie była tak rozwinięta jak współcześnie i istnieje ryzyko, że pacjenci opisani w tych badaniach cierpieli na inny rodzaj choroby, zbliżony objawami do późnych dyskinez.

Abstrakty Angus 1997, Allen 1982, Janowsky 1972 oraz Crane 1971 nie precyzują populacji chorych, kryteriów włączenia i wykluczenia z badań, wielkości badanych populacji (Angus 1997), schematu dawkowania zastosowanej interwencji, komparatorów, rodzaju neuroleptyków stosowanych jednocześnie przez pacjentów oraz schematu ich dawkowania (Angus 1997). Brak w nich także ilościowego przedstawienia wyników i charakterystyki ocenianych punktów końcowych.

Publikacja Decker 1971 dotyczyła mało licznej populacji (N=6), brak w niej informacji o kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów do badania, schematów dawkowania terapii innych niż badana, charakterystyki ocenianych punktów końcowych, czy skali zastosowanej do oceny efektywności leczenia amantadyną.

Odnalezione badanie RCT Pappa 2010 również podlega licznym ograniczeniom. Badana populacja jest mało liczna (N=22), a okres trwania badania krótki (dwa 2-tygodniowe okresy leczenia), co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków dotyczących długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa terapii amantadyną w tym wskazaniu. Ze względu na fakt, że jest to badanie typu *cross-over*, a okres *washoutu* był stosunkowo krótki (4 dni), nie można również wykluczyć efektu przeniesienia korzyści z 1. etapu badania na 2. etap, co może rzutować na prawidłową

interpretację wyników. Dodatkowo, stan pacjenta ze schizofrenią i późnymi dyskinezami ulega pogorszeniu w czasie, co może sprawić, że wyniki w 2. fazie leczenia będą gorsze, niezależnie od zastosowanej interwencji.

Brak wielu kluczowych informacji we włączonych do analizy badaniach uniemożliwia syntezę pochodzących z nich wyników.

7.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach prac nad raportem, analitycy Agencji odnaleźli trzy dodatkowe badania, które ze względu na cel lub populację biorącą udział w badaniach nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego opracowania: przegląd systematyczny Cochrane 2018, badanie Silver 1995 i Koning 1996.

Cochrane 2018

Odnaleziono przegląd systematyczny Cochrane 2018, którego celem była ocena leków katecholaminergicznych w leczeniu dyskinezy późnej u chorych z objawami schizofrenii. Z uwagi na szeroki zdefiniowany cel badania, większość włączonych do niego badań nie dotyczyła ocenianej interwencji. Włączonym do przeglądu badaniem, którego populacja i interwencja była tożsama z wnioskowaną było badanie Pappa 2010, które zostało włączone i szczegółowo opisane w niniejszym opracowaniu jako badanie pierwotne.

W publikacji Silver 1995 oraz Koning 1996 opisano badanie wpływu amantadyny oraz biperidenu na pacjentów z polekowymi objawami pozapiramidowymi. Na podstawie Rabe-Jabłońska 2001 najczęstszy podział pozapiramidowych objawów polekowych uwzględnia: akatyzyję, dystonię, parkinsonizm i dyskinezy, i w związku z tym, że populacja w obu badaniach była szersza od ocenianej, badania te nie zostały włączone do analizy podstawowej.

Silver 1995

W publikacji Silver 1995 badano wpływ amantadyny oraz biperydynu na objawy negatywne u pacjentów z przewlekłą schizofrenią, oceniając przy okazji wpływ tych leków na objawy pozapiramidowe za pomocą skali SA (ang. *Simpson-Angus*).

Do badania włączani byli pacjenci w stabilnym stanie klinicznym z negatywnymi objawami schizofrenii o nasileniu co najmniej średnim (N=26), otrzymujący lek przeciwpsychotyczny w niezmienniej dawce przez co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania. Dodatkowo, wszyscy otrzymywali triheksyfenidyl (lek cholinolityczny o działaniu zbliżonym do atropiny), który odstawiono rozpoczynając badanie i przez 1 tydzień zamiast triheksyfenidylu pacjenci otrzymywali placebo. Następnie pacjentów zrandomizowano do 2 grup: jedna otrzymywała biperyden w dawce 2 mg 2x dziennie, druga – amantadynę w dawce 100 mg 2 x dziennie, przez 2 tygodnie. Następnie, pacjentom podawano placebo przez 1 tydzień, po czym nastąpił *cross-over*: pacjenci z grupy biperydeny otrzymali amantadynę, a pacjenci z grupy amantadyny – biperyden, w schemacie dawkowania identycznym jak w 1 etapie badania. Etap ten trwał 2 tygodnie. Oceniając zastosowane interwencje porównywano wyniki z 3. i 6. tygodnia badania dla obu interwencji, odniesiono je również dla wyników placebo.

Objawy pozapiramidowe oceniane w skali SA wyniosły 3,89 pkt (SD = 2,59) w grupie biperydynu, 3,96 pkt (SD = 2,90) w grupie amantadyny oraz 6,23 pkt (SD = 3,42) w grupie placebo. Różnica między amantadyną i biperydynem nie była istotna statystycznie, natomiast wynik w grupie placebo był istotnie statystycznie większy ($p < 0,0001$), co świadczy o większym nasileniu objawów w grupie placebo.

Koning 1996

W badaniu nie podano, u jakiej części pacjentów włączonych do badania wystąpiły dyskinezy późne, przez co wyników przedstawionych w publikacji nie można bezpośrednio odnieść do wnioskowanej populacji.

Badanie było podwójnie zaślepienie i odbywało się w 3 ośrodkach. Jedna grupa chorych (n=18) otrzymywała amantadynę w dawce 100 mg 3x na dobę, druga biperyden w dawce 2 mg 3x na dobę. Skuteczność leczenia oraz możliwe działania niepożądane oceniano za pomocą skal: EPS² (dla oceny nasilenia objawów pozapiramidowych), BPRS (dla oceny objawów psychotycznych), FSUCL³ (dla oceny efektów ubocznych terapii) oraz KUSTA⁴ (dla oceny nastroju pacjenta)

² skala do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych, Chouinard G., Margolese H. C., Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), Schizophrenia Research 76 (2005) 247 – 265

³ Fischer's Somatic or Adverse Experiences Checklist

⁴ niem. Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung – skala do dziennej samooceny samopoczucia chorego – pacjent ocenia w niej swój nastrój, poziom aktywności oraz napięcia/relaksacji. Chory ocenia w jaki sposób wpłynęły na niego zdarzenia w ciągu dnia, czy ocenia je jako przyjemne czy

Oprócz amantadyny lub biperydenu, wszyscy pacjenci otrzymywali haloperidol i lewomepromazynę. Terapia trwała 14 dni. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie redukcję objawów ($p < 0,01$) pozapiramidowych w porównaniu do stanu przed terapią, natomiast nie wykazano istotnych różnic między grupami amantadyny i biperydenu. Zaobserwowano też istotną statystycznie ($p < 0,01$) redukcję objawów psychotycznych w skali BPRS, przy braku różnic między grupą otrzymującą amantadynę w porównaniu z grupą otrzymującą biperyden. Nastrój chorych (oceniany w skali KUSTA) uległ ogólnej poprawie ($p < 0,01$) w obu grupach, nie zaobserwowano między nimi różnic istotnych statystycznie. W odniesieniu do skali oceny efektów ubocznych, u chorych w obu grupach zaobserwowano spadek występowania objawów żołądkowo-jelitowych. Nie zaobserwowano statystycznej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą amantadynę a grupą otrzymującą biperyden w odniesieniu do innych działań niepożądanych, m. in. działań sercowo-naczyniowych oraz bólu głowy ani wpływu terapii na występowanie tych działań niepożądanych.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, do najczęściej występujących działań niepożądanych amantadyny należą zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia skóry, bóle mięśni, obrzęk kostek.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa amantadyny na stronie EMA.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa amantadyny na stronie FDA.

Baza WHO Uppsala Monitoring Centre

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleźli 26 września 2018 r. informacje o zgłoszeniach dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów leczonych amantadyną. Najwięcej reakcji dotyczyło zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Pełna lista raportowanych podejrzewanych działań niepożądanych wraz z liczbą zgłoszeń znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podejrzewane działania niepożądane amantadyny wg WHO Uppsala Monitoring Centre

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia psychiatryczne	1534
Zaburzenia układu nerwowego	1322
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1004
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	482
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	427
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	331
Zaburzenia wyn ków laboratoryjnych	265
Zaburzenia naczyniowe	220
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	206
Choroby nerek i układu moczowego	205
Zaburzenia serca	202
Choroby oczu	201
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	181
Zakażenia i zarażenia	171
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	154
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	119
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	81

nieprzyjemne, w jakim stopniu odczuwał w ciągu ostatnich 24 h szczęście, niepokój, gniew, rozczarowanie/zranienie oraz jakość swojego snu.

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu immunologicznego	48
Zaburzenia ucha i błędnaka	40
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	35
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	30
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	29
Funkcjonowanie społeczne	26
Zaburzenia endokrynologiczne	23
Problemy z produktem	19
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	10
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	8

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu: 26 września 2018 r.).

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w ramach katalogu refundacji aptecznej obecnie ze środków publicznych finansowany jest 1 lek zawierający amantadynę. Produkt ten objęty jest grupą limitową 169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – amantadyna.

Tabela 11. Refundacja produktu leczniczego zawierającego amantadynę [PLN]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	5909990320912	14,90	15,65	20,28	30%	6,08

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- Wielkość populacji: 225 osób (przyjęto średnią roczną liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G24.0 (dystonia wywołana przez leki) na podstawie danych otrzymanych od NFZ).
- Dawkowanie: 300 mg dziennie (ze względu na zróżnicowane dawkowanie w badaniach klinicznych (od 100 do 400 mg) do obliczeń przyjęto wielkość dawki na poziomie 300 mg zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2017).
- Okres leczenia: 30 dni (we włączonych badaniach, których celem było leczenie dyskinezy późnej, czas trwania terapii wynosił od 2 do 18 tygodni).
- Średni koszt za 1 mg amantadyny (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.)

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Koszt refundacji produktu leczniczego zawierającego amantadynę: oszacowania Agencji

Dawkowanie	L. pacjentów	Koszt terapii dziennej [PLN]		Koszt terapii miesięcznej [PLN]	
		p. NFZ	p. pacjenta	p. NFZ	p. pacjenta
Dawka: 300 mg	Dla 1 pacjenta	0,85	0,37	25,56	10,94
	Dla 225 pacjentów	191,70	82,08	5 751,00	2 462,40

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii z perspektywy NFZ dla 1 pacjenta preparatem zawierającym amantadynę wynosi ok. 26 PLN, natomiast dla 225 chorych ok. 5 751 PLN. Z perspektywy pacjenta koszty miesięcznej terapii wynoszą odpowiednio ok. 11 PLN i ok. 2 462 PLN.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), pismem z dnia 12 września 2018 r. znak PLA.4604.569.2018.2.ISO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- amantadyna

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dyskineza późna u osób dorosłych – leczenie.

Produkty lecznicze zawierające amantadynę nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Dyskineza późna to zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujący mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy i ust oraz nieskoordynowane ruchy w obrębie tułowia i kończyn. Dyskinezy późne są częstym efektem ubocznym przewlekłego leczenia neuroleptykami i znacząco upośledzają jakość życia chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, za technologie alternatywne dla amantadyny w ocenianym wskazaniu uważa się inhibitory VMAT (deut-tetrabenazyna, tetrabenazyna, walbenazyna), klonazepam, *Ginkgo biloba* oraz głęboką stymulację mózgu. Spośród tych terapii żadna nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Preparaty zawierające wyciąg z *Ginkgo biloba* dostępne są bez recepty.

Analiza skuteczności

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa amantadyny w leczeniu późnych dyskinez włączono 6 badań:

- Pappa 2010
- Angus 1997
- Decker 1971
- Crane 1971
- Janowsky 1972
- Allen 1982

Publikacje Angus 1997, Decker 1971, Crane 1971, Janowsky 1972, Allen 1982 dostępne były jedynie w postaci abstraktów lub listów do redakcji, co uniemożliwiło uzyskanie kompletnej informacji o przedstawionych w nich wynikach.

W badaniu Pappa 2010 w 5/6 ocenianych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść chorych otrzymujących amantadynę względem placebo, w tym m.in. poprawę nasilenia objawów.

Badanie Pappa 2010 dowiodło także skuteczności amantadyny w redukcji objawów choroby o 21,81% w porównaniu do wyniku przed terapią. Dodatkowo, podanie amantadyny wiązało się z istotną statystycznie poprawą stanu chorych na podstawie skali oceny globalnych zmian oraz w ocenie występowania ubezwłasnowolnienia. Natomiast podanie amantadyny nie wpłynęło na zdolności poznawcze chorych, ocenę zaniepokojenia oraz ocenę funkcjonowania neuropsychiatrycznego.

Wyniki przedstawione w abstraktach oraz listach do redakcji są niejednoznaczne. Publikacje Angus 1997, Allen 1982, Decker 1971 wskazują na pozytywny wpływ amantadyny na redukcję objawów późnych dyskinez, natomiast według autorów publikacji Crane 1971 oraz Janowsky 1972 amantadyna jest nieskuteczna w leczeniu późnych dyskinez polekowych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Pappa 2010 nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. W grupie chorych otrzymujących amantadynę wystąpiła bezsenność (n=3), zaparcia (n=2), zawroty głowy (n=2), natomiast w grupie

placebo odnotowano bóle głowy (n=3) oraz zawroty głowy (n=2). W badaniu nie wykazano również, aby amantadyna zwiększała częstość wystąpienia objawów pozytywnych lub innych w porównaniu do placebo.

Autorzy abstraktów oraz listów do redakcji nie odnosili się do bezpieczeństwa terapii amantadyną.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, do najczęściej występujących działań niepożądanych amantadyny należą zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia skóry, bóle mięśni, obrzęk kostek.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne (PTN 2017 i AAN 2018). Wytyczne te zalecają stosowanie amantadyny także w połączeniu z lekami neuroleptycznymi jako uzupełnienie leczenia dyskinez późnych. Amantadyna z lekiem neuroleptycznym może być brana pod uwagę w krótkotrwałym leczeniu dyskinezy późnej. Ponadto, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w terapii dyskinez późnych należy także rozważyć zastosowanie tetrabenazyny, klonazepamu, toksyny botulinowej. Wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania głębokiej stymulacji mózgu. Dodatkowo rekomendacje AAN 2018 wymieniają ekstrakt z *Ginko biloba* jako technologię prawdopodobnie skuteczną w leczeniu dyskinezy późnej, przy czym dowody na skuteczność ekstraktu z *Ginko biloba* ograniczone są do subpopulacji z rozpoznaniem schizofrenii.

Zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi (AAN 2018) ważną rolę w leczeniu dyskinezy późnej mogą odgrywać również inhibitory VMAT (deut-tetrabenazyna, walbenazyna), które mogą być stosowane jako leczenie początkowe.

Pomimo że tetrabenazyna wraz z amantadyną w leczeniu dyskinezy późnej ma taką samą siłę dowodów, to zgodnie z AAN 2018 jako I linię leczenia zaleca się tetrabenazynę (przy braku dostępu do deutetrabenzyny lub walbenazyny).

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Obecnie w Polsce w ramach katalogu refundacji aptecznej dostępny jest 1 lek zawierający amantadynę.

W celu oszacowania wydatków związanych z refundacją amantadyny, informacje na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G24.0 zaczerpnięto z danych otrzymanych na potrzeby realizacji zlecenia OT.4330.4.2017. Na podstawie danych NFZ za lata 2013-2017, oszacowano że średnia liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem wynosi 225 pacjentów rocznie. W ślad za polskimi rekomendacjami klinicznymi założono, że pacjent przyjmuje dziennie dawkę amantadyny na poziomie 300 mg.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji miesięczny koszt terapii z perspektywy NFZ dla 1 pacjenta preparatem zawierającym amantadynę wynosi ok. 26 PLN, natomiast dla 225 chorych ok. 5 751 PLN. Z perspektywy pacjenta koszty miesięczne terapii wynoszą odpowiednio ok. 11 PLN i ok. 2 462 PLN.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od eksperta klinicznego.

10. Źródła

Analiza kliniczna

Allen 1982	Allen M., Palliative treatment of tardive dyskinesia with combination of amantadine-neuroleptic administration Biol. Psychiatry 17 (6) 719-727, 1982.
Angus 1997	S. Angus, J. Sugars, R. Boltezar, S. Koskewich, N.M. Schneider, A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia, J. Clin. Psychopharmacol. 17 (1997) 88–91.
Crane 1971	Crane, G.E. (1971): More on amantadine in tardive dyskinesia. N.Engl.J.Med., 285:1150-1151
Decker 1971	B.L. Decker, J.M. Davis, D.S. Jonowsky, M.K. el-Yousef, H.J. Sekerke, Amantadine hydrochloride treatment of tardive dyskinesia, N. Engl. J. Med. 285 (1971) 860.
Janowsky 1972	Janowsky, D.S., el-Yousef, M.K., Davis, J.M., Sekerke, H.J., Morris, D.R., and Decker, B. (1972): Effects of amantadine on tardive dyskinesia and pseudo-parkinsonism. N.Engl.J.Med., 286:785
Pappa 2010	S. Pappa, S. Tsouli, G. Apostolou, V. Mavreas, S. Konitsiotis, Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Clin. Neuropharmacol. 33 (2010) 271–275.

Pozostałe publikacje

ChPL Dystardis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis (tetrabenazinum)
Konig 1996	Konig, P., Chwatal, K., Havelec, L., Riedl, F., Schubert, H., and Schultes, H. (1996): Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. Neuropsychobiology, 33:80-84.
OT.4330.4.2017	Wniosek o objęcie refundacją leku Dystardis (tetrabenazyna) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych
Silver 1995	Silver, H. (1995): No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements: A double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. Journal of Clinical Psychiatry, 56:167-170.
Tarsy 2018	https://www.uptodate.com/contents/tardive-dyskinesia-prevention-prognosis-and-treatment?csi=86fe5aa1-7b8d-44ab-a455-7c2eb0b84711&source=contentShare [dostęp: 1.10.2018]
Stanowisko RP nr 17/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dnia 5 luteo 2018 r. w sprawie oceny leku Dystardis (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.
Rekomendacja nr 16/2018	Rekomendacja nr 16/2018 z dnia 9 lutego 2018 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją leku Dystardis (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.

Wytyczne

PTN 2017	Sławek J., Białecka M., Dudek D., Koziorowski D. Rudzińska-Bar M., Późne dyskinezy polekowe — rekomendacje grupy ekspertów
AAN 2018	Bhidayasiri, R., Jitkriksadikul O. Friedmann J.H., Fahnd S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. Journal of the Neurological Sciences 2018;
AAN 2013_1	Bhidayasiri R., Fahnd S., Weiner W.J., Gronseth G.S., Sullivan K.L., Zesiewicz T.A. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013 Jul 30;81(5):463-9
AAN 2013_2	Bhidayasiri R., Fahnd S., Weiner W.J., Gronseth G.S., Sullivan K.L., Zesiewicz T.A. Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. MEDLINE - 19.09.2018 r. – amantadyna w leczeniu późnych dyskinez

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	"Search ""Tardive Dyskinesia""[Mesh]"	81
#2	"Search tardive dyskinesia"	4340
#3	"Search tardive dyskinesias"	4393
#4	"Search tardive dystonia"	4504
#5	"Search tardive dystonias"	4369
#6	"Search tardive syndrome"	822
#7	"Search tardive syndromes"	957
#8	"Search TDS TD"	256
#9	"Search TDS-TD"	0
#10	"Search TDSTD"	0
#11	"Search Medication-Induced Dystonia"	20
#12	"Search Medication-Induced Dystonias"	20
#13	"Search Medication Induced Dystonia"	277
#14	"Search Medication Induced Dystonias"	275
#15	"Search Medication-Induced Dyskinesia"	7160
#16	"Search Medication-Induced Dyskinesias"	7119
#17	"Search Medication Induced Dyskinesia"	7160
#18	"Search Medication Induced Dyskinesias"	7119
#19	"Search Drug-Induced Dyskinesia"	8143
#20	"Search Drug-Induced Dyskinesias"	7725
#21	#23,"Search Drug Induced Dyskinesia"	8143
#22	#24,"Search Drug Induced Dyskinesias"	7725
#23	#25,"Search Drug-Induced Dystonia"	850
#24	#26,"Search Drug-Induced Dystonias"	814
#25	#27,"Search Drug Induced Dystonia"	1958
#26	#28,"Search Drug Induced Dystonias"	1891
#27	#31,"Search ""Amantadine""[Mesh]"	5617
#28	#32,"Search amantadine"	6953
#29	#33,"Search amantadinum"	6954
#30	#34,"Search Viregyt"	6954
#31	#35,"Search Amantix"	0
#32	#36,"Search Symmetrel"	6953
#33	#37,"Search Gocovri"	4
#34	#38,"Search amantadine hydrochloride"	6953
#35	#39,"Search amantadinum hydrochloridum"	0
#36	#40,"Search amantadine sulphate"	6953
#37	#41,"Search amantadinum sulphatum"	6954

ID	Kwerendy	Trafienia
#38	#42,"Search (((((((((((((((((((((((("Tardive Dyskinesia"[Mesh]) OR tardive dyskinesia) OR tardive dyskinesias) OR tardive dystonia) OR tardive dystonias) OR tardive syndrome) OR tardive syndromes) OR TDS TD) OR TDS-TD) OR TDSTD) OR Medication-Induced Dystonia) OR Medication-Induced Dystonias) OR Medication Induced Dystonia) OR Medication Induced Dystonias) OR Medication-Induced Dyskinesia) OR Medication-Induced Dyskinesias) OR Medication Induced Dyskinesia) OR Medication Induced Dyskinesias) OR Drug-Induced Dyskinesia) OR Drug-Induced Dyskinesias) OR Drug Induced Dyskinesia) OR Drug Induced Dyskinesias) OR Drug-Induced Dystonia) OR Drug-Induced Dystonias) OR Drug Induced 39Dystonia) OR Drug Induced Dystonias"	11299
#40	#43,"Search (((((((("Amantadine"[Mesh]) OR amantadine) OR Viregyt) OR Amantix) OR Symmetrel) OR Gocovri) OR amantadine hydrochloride) OR amantadinum hydrochloridum) OR amantadine sulphate) OR amantadinum sulphatum"	6955
#41	#45,"Search (((((((((((((((((((((((("Tardive Dyskinesia"[Mesh]) OR tardive dyskinesia) OR tardive dyskinesias) OR tardive dystonia) OR tardive dystonias) OR tardive syndrome) OR tardive syndromes) OR TDS TD) OR TDS-TD) OR TDSTD) OR Medication-Induced Dystonia) OR Medication-Induced Dystonias) OR Medication Induced Dystonia) OR Medication Induced Dystonias) OR Medication-Induced Dyskinesia) OR Medication-Induced Dyskinesias) OR Medication Induced Dyskinesia) OR Medication Induced Dyskinesias) OR Drug-Induced Dyskinesia) OR Drug-Induced Dyskinesias) OR Drug Induced Dyskinesia) OR Drug Induced Dyskinesias) OR Drug-Induced Dystonia) OR Drug-Induced Dystonias) OR Drug Induced Dystonia) OR Drug Induced Dystonias) AND (((((((("Amantadine"[Mesh]) OR amantadine) OR Viregyt) OR Amantix) OR Symmetrel) OR Gocovri) OR amantadine hydrochloride) OR amantadinum hydrochloridum) OR amantadine sulphate) OR amantadinum sulphatum) Filters: Adult: 19+ years"	84
#42	#44,"Search (((((((((((((((((((((((("Tardive Dyskinesia"[Mesh]) OR tardive dyskinesia) OR tardive dyskinesias) OR tardive dystonia) OR tardive dystonias) OR tardive syndrome) OR tardive syndromes) OR TDS TD) OR TDS-TD) OR TDSTD) OR Medication-Induced Dystonia) OR Medication-Induced Dystonias) OR Medication Induced Dystonia) OR Medication Induced Dystonias) OR Medication-Induced Dyskinesia) OR Medication-Induced Dyskinesias) OR Medication Induced Dyskinesia) OR Medication Induced Dyskinesias) OR Drug-Induced Dyskinesia) OR Drug-Induced Dyskinesias) OR Drug Induced Dyskinesia) OR Drug Induced Dyskinesias) OR Drug-Induced Dystonia) OR Drug-Induced Dystonias) OR Drug Induced Dystonia) OR Drug Induced Dystonias) AND (((((((("Amantadine"[Mesh]) OR amantadine) OR Viregyt) OR Amantix) OR Symmetrel) OR Gocovri) OR amantadine hydrochloride) OR amantadinum hydrochloridum) OR amantadine sulphate) OR amantadinum sulphatum)"	243

Tabela 14. Embase - 19.09.2018 r. - amantadyna w leczeniu późnych dyskinez

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	exp tardive dyskinesia/	6617
#2	tardive dyskinesia.af.	7355
#3	tardive syndrome.af.	48
#4	tardive dyskinesias.af.	116
#5	tardive syndromes.af.	97
#6	tardive dyskinesia/	6617
#7	dyskinesia syndrome.af.	43
#8	dyskinesia syndromes.af.	10
#9	TDS TD.af.	1
#10	TDS-TD.af.	1
#11	TDSTD.af.	0
#12	Medication-Induced Dystonia.af.	0
#13	Medication-Induced Dyskinesia.af.	3
#14	Medication Induced Dystonia.af.	0
#15	Medication Induced Dyskinesia.af.	3
#16	Drug-Induced Dystonia.af.	36
#17	Drug Induced Dystonia.af.	36
#18	Drug-Induced Dyskinesia.af.	103
#19	Drug Induced Dyskinesia.af.	103
#20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	7580
#21	exp amantadine derivate/	149
#22	amantadine derivate/	149
#23	exp amantadine sulfate/	205
#24	21 or 22 or 23	352
#25	amantadine.af.	12990
#26	amantadinum.af.	0
#27	amantadine hydrochloride.af.	187
#28	amantadine sulphate.af.	27
#29	amantadinum sulphatum.af.	0
#30	Viregyt.af.	13
#31	Amantix.af.	2
#32	Symmetrel.af.	587
#33	Gocovri.af.	10
#34	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	12992
#35	20 and 34	268

Tabela 15. Cochrane - 19.09.2018 r. - amantadyna w leczeniu późnych dyskinez

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Tardive Dyskinesia] explode all trees	15
#2	tardive dystonia):ti,ab,kw OR (tardive syndrome):ti,ab,kw OR (dyskinesia syndrome):ti,ab,kw OR (TDS TD):ti,ab,kw OR (TDS-TD):ti,ab,kw	339
#3	(TDSTD):ti,ab,kw OR (Medication-Induced Dystonia):ti,ab,kw OR (Medication-Induced Dyskinesia):ti,ab,kw OR (Medication Induced Dystonia):ti,ab,kw OR (Medication Induced Dyskinesia):ti,ab,kw	239

ID	Kwerendy	Trafienia
#4	(Drug-Induced Dyskinesia):ti,ab,kw OR (Drug-Induced Dystonia):ti,ab,kw OR (Drug Induced Dyskinesia):ti,ab,kw OR (Drug Induced Dystonia):ti,ab,kw OR (Medication Induced Dyskinesia):ti,ab,kw	863
#5	MeSH descriptor: [Amantadine] explode all trees	738
#6	(amantadine):ti,ab,kw OR (amantadine hydrochloride):ti,ab,kw OR (amantadinum hydrochloridum):ti,ab,kw OR (amantadine sulphate):ti,ab,kw OR (amantadinum sulphatum):ti,ab,kw	838
#7	Viregyt	3
#8	Amantix	0
#9	Symmetrel	17
#10	Gocovri	1
#11	#1 or #2 or #3 or #4	1085
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1164
#13	#11 and #12	59

12. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań dotyczących późnych dyskinez

