



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Amantadyna
we wskazaniu:

dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie

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

Opracowanie nr: OT.4221.2.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.17.2018)

Data ukończenia: 7 lipca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176 t.j.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913 t.j.).

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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U.2020.0.2176 t.j.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U.2020.0.1913 t.j.).

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.2020.0.2176 t.j.) 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

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Podsumowanie.....	7
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających amantadynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	9

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku ze zleceniem z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2021.0.523 t.j.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4320.17.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 270/2018 (nr w BIP 181/2018) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej **amantadyna** we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: **dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie**.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

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.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (www.ptneuro.pl), Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (www.psychiatria.org.pl), Medycyna Praktyczna (www.mp.pl),
- ogólnoeuropejskie: European Academy of Neurology (www.ean.org),
- światowe: World Federation of Neurology (www.wfneurology.org),
- inne: The National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk), Association of British Neurologists (<https://www.theabn.org>), American Academy of Neurology (www.aan.com).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „tardive dyskinesia” i „dyskineza późna”.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>CPA 2019 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia dyskinezy późnej (TD)</u> Rekomendacja (siła rekomendacji B). Dowody przemawiające za stosowaniem amantadyny w TD są bardzo ograniczone. Amantadyna może być brana pod uwagę w leczeniu TD, jeśli bardziej ugruntowane metody leczenia są przeciwwskazane lub nieskuteczne.</p> <p>Amantadyna (poziom dowodów 1-) Istnieją 2 randomizowane badania naprzemienne (Angus 1997, Pappa 2010) dotyczące amantadyny w leczeniu TD, które charakteryzują się niskim (Angus 1997) (klasa II) i wysokim (Pappa 2010) (klasa III) ryzykiem błędu. Do badań tych włączono łącznie 38 osób z rozpoznaniem schizofrenii i TD. Uczestnikom podawano do 400 mg amantadyny na dobę przez 1 lub 2 tygodnie, a następnie po okresie „wash-out” przechodzono na placebo (lub odwrotnie). W obu badaniach odnotowano statystycznie istotne korzyści ze stosowania amantadyny w odniesieniu do objawów TD mierzonych za pomocą skali AIMS w porównaniu z leczeniem placebo, chociaż wielkość efektu była niewielka w obu badaniach. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, a w jednym z badań nie stwierdzono niekorzystnego wpływu amantadyny na funkcje poznawcze.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> 1- Meta-analizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> B Materiał dowodowy obejmujący badania ocenione na 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+.</p>
<p>AAN 2013/2019 (USA)</p>	<p><u>Leczenie późnych zaburzeń lekowych, w tym dyskinezy późnych</u> Można rozważyć stosowanie amantadyny z neuroleptykami w leczeniu późnych zaburzeń lekowych w przypadku krótkotrwałego stosowania (poziom rekomendacji C). Amantadyna zmniejszała występowanie późnych zaburzeń lekowych, gdy była stosowana w skojarzeniu z neuroleptykiem przez pierwsze 7 tygodni (1 badanie klasy II, 2 badania klasy III).</p> <p>W badaniach z amantadyną badano jedynie dekanonian flupentyksolu, chlorpromazyne, haloperydol, trifluoperazyne i tiorydazyne. Skuteczność stosowania amantadyny i innych neuroleptyków w leczeniu późnych zaburzeń lekowych nie jest znana. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania wyłącznie typowych neuroleptyków jako środków hamujących późne zaburzenia lekowe oraz ze względu na skłonność tych środków do wywoływania późnych zaburzeń lekowych, dowody sugerują jedynie potencjalną skuteczność krótkoterminową.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> w publikacji nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> Klasa II – umiarkowane ryzyko błędu; Klasa III - umiarkowanie wysokie ryzyko błędu;</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>poziom C (odpowiada czasownikowi „może”). Zalecenia „może” reprezentują najniższy dopuszczalny poziom zaleceń, który AAN uznaje za użyteczny w zakresie praktyki klinicznej i który może uwzględniać najwyższy stopień zróżnicowania praktyki.</i>
Skróty: AAN – American Academy of Neurology; CPA - Canadian Psychiatric Association	

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 dokumenty: wytyczne kanadyjskie Canadian Psychiatric Association z 2019 roku (wytyczne tego towarzystwa nie były opisane w opracowaniu Agencji z 2018 r.) oraz wytyczne amerykańskie American Academy of Neurology z 2013/2018 roku (dokument uwzględniony w opracowaniu Agencji z 2018 r., zalecenia podtrzymane w 2019 r.).

Wytyczne kanadyjskie wskazują, że amantadyna może być brana pod uwagę w leczeniu dyskinezy późnej, jeśli bardziej ugruntowane metody leczenia są przeciwwskazane lub nieskuteczne (siła rekomendacji B).

W wytycznych amerykańskich treść zalecenia dotyczącego amantadyny nie uległa zmianie: można rozważyć stosowanie amantadyny z neuroleptykami w leczeniu późnych zaburzeń lekowych w przypadku krótkotrwałego stosowania (siła rekomendacji C).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Dyskineza późna u osób dorosłych - leczenie

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających amantadynę w leczeniu dyskinezy późnej u osób dorosłych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.06.2021 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.09.2018, tj. datę wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4320.17.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dorośli pacjenci z dyskinezą późną.

Interwencja: amantadyna.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amantadyny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

3.2. Podsumowanie

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AAN 2013/2019** American Academy of Neurology. Treatment Of Tardive Syndromes. Guideline Detail. Treatment of Tardive Syndromes. July 2013. Current practice guideline. Reaffirmed on July 16, 2016, and October 12, 2019. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GuidelineDetail/612> (dostęp: 02.07.2021)
- CPA 2019** Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, Martino D, Gardner D, Remington G, Addington D, Morgante F, Poole N, Carson A, Edwards M. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. Can J Psychiatry. 2019 Jun;64(6):388-399. doi: 10.1177/0706743719828968. Epub 2019 Feb 21. (podsumowanie w j. pol. <https://www.mp.pl/psychiatria/leczenie/farmakoterapia/inne-zaburzenia/224959.podsumowanie-wytucznych-dotyczacych-zasad-leczenia-chorych-z-poznymi-dyskinezami> – [dostęp 30.06.2021])

Pozostałe publikacje

- Angus 1997** Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(2): 88-91.
- ChPL Viregyt-K** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Viregyt-K, 100 mg, kapsułki. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7065/characteristic> (dostęp: 02.07.2021)
- ORP 270/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 270/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie substancji czynnej amantadyna we wskazaniu pozarejestacyjnym: dyskineza późna u osób dorosłych – leczenie. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/181/ORP/U_37_374_181008_opinia_270_amantadyna_off-label.pdf (dostęp: 02.07.2021)
- OT.4320.17.2018** 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/181/RPT/181_OT.4320.17_Amantadyna.pdf (dostęp: 02.07.2021)
- Angus 1997** Angus S, Sugars J, Boltezar R, et al. A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 1997;17(2): 88-91.
- Pappa 2010** Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Clin Neuropharmacol. 2010;33(6):271-275.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających amantadynę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna							
Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	05909990320912	14,90	20,28	20,28	30%	6,08

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	amantadine[Title/Abstract]	3 948
#2	"amantadine"[MeSH Terms]	6 093
#3	#1 OR #2	7 597
#4	"tardive dyskinesia"[Title/Abstract]	4 333
#5	"tardive dyskinesia"[MeSH Terms]	255
#6	#4 OR #5	4 365
#7	#3 AND #6	52
#8	#3 AND #6 Filters: English, Polish, from 2018 - 2021	8

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp amantadine/	12 084
#2	amantadine.ab,kw,ti.	3 846
#3	1 or 2	12 575
#4	exp tardive dyskinesia/	6 140
#5	"tardive dyskinesia".ab,kw,ti.	3 188
#6	4 or 5	6 611
#7	3 and 6	240
#8	limit 7 to (human and (english or polish) and yr="2018 - 2021")	38

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(amantadine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	975
#2	MeSH descriptor: [Amantadine] explode all trees	855
#3	#1 or #2	1 383
#4	(tardive dyskinesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	747
#5	MeSH descriptor: [Tardive Dyskinesia] explode all trees	33
#6	#4 OR #5	747
#7	#3 AND #6	10
#8	#7 (data odcięcia: 01.01.2018 – 1 rekord)	1