



Rekomendacja nr 72/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 24 września 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Tetmodis, 25 mg x 112 tabletek, 112 tabl., kod EAN 5909990805594
we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne
w chorobie Huntingtona

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości¹ **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis, 25 mg x 112 tabletek, 112 tabl., kod EAN 5909990805594 we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tetmodis, 25 mg x 112 tabletek, 112 tabl., kod EAN 5909990805594 we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Obecnie w Polsce brak jest aktualnych wytycznych dotyczących farmakologicznego leczenia zaburzeń motorycznych w przebiegu choroby Huntingtona.

Preparat Tetmodis (tetrabenazyna) jest nowym lekiem zarejestrowanym w 2010 r. w przedmiotowym wskazaniu. Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują na nieznaczną wyższość tetrabenazyny nad placebo w odniesieniu do uwzględnionego w badaniu punktu końcowego tj.: redukcji ruchów płasawicznych. Natomiast w przypadku innych ocenianych punktów końcowych, tj. m.in. redukcji zaburzeń ruchowych ogółem, redukcji zaburzeń chodu i parkinsonizmu, nie wykazano różnic istotnych statystycznie. [REDACTED]

W Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym na dzień 1 września 2012 r., znajdują się obecnie preparaty zawierające olanzapinę refundowane we wskazaniu: zaburzenia ruchowe (płasawica) w chorobie Huntingtona oraz haloperidol we wskazaniu: choroba Huntingtona.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis (tetrabenazyna) tabl., 25 mg, 112 tabl. EAN 5909990805594 we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [REDACTED]

[REDACTED] Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi [REDACTED]



Problem zdrowotny

Choroba Huntingtona, ang. *Huntington Disease* HD, (ICD-10 G10) jest postępującym zwyrodnieniowym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, dziedzicznym autosomalnie dominująco, cechującym się ruchami płasawiczymi, otępieniem, zaburzeniami osobowości, które stanowią triadę głównych symptomów klinicznych. Objawy te mogą być obecne już od początku choroby lub stopniowo dołączać do innych na przestrzeni lat. Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego białko zwane huntingtyną. Zmiany patologiczne w obrębie mózgu obejmują głównie jądro ogoniaste, skorupę i korę mózgową. Ruchy płasawicze przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABAergicznego. W przebiegu choroby mogą występować również inne hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne, jak dystonia.

Częstość występowania HD w USA i Europie ocenia się na 4-8 przypadków na 100 000 mieszkańców. Początek rozwoju choroby zazwyczaj przypada na 4 lub 5 dekadę życia, niemniej choroba może rozpocząć się w każdym wieku. Początek choroby jest zwykle niepozorny, pierwsze objawy obejmują niezgrabność ruchów, upuszczanie przedmiotów, niepokój ruchowy, rozdrażnienie, niedbałość oraz zaniedbywanie obowiązków. Dopiero w dalszej kolejności pojawiają się charakterystyczne objawy chorobowe: płasawica i otępienie. Nierzadko występują objawy psychotyczne, depresja i lekkomyślne zachowanie. Czas trwania HD wynosi przeciętnie około 15 lat, szybszy przebieg obserwuje się u chorych z początkiem zachorowania w młodszym wieku.

Najbardziej charakterystyczną cechą choroby jest występowanie ruchów mimowolnych, które sprawiają wrażenie bezcelowych i nagłych, ale wolniejszych i mniej gwałtownych niż mioklonie. Ruchy płasawicze występują w sposób przypadkowy, obejmując stopniowo różne części ciała. Mogą dotyczyć zarówno części proksymalnych, jak i dystalnych kończyn, a także mięśni osiowych. We wczesnym, mniej zaawansowanym stadium choroby, mogą pojawić się grymasy twarzy, marszczenie czoła, wzruszanie ramionami i szarpiące ruchy kończyn. Ruchy rzekomo celowe (parakinezyje) występują często przy próbach maskowania gwałtownych ruchów mimowolnych. W miarę postępu choroby czynności dowolne powodują nasilenie ruchów mimowolnych kończyn. Chód jest kołyszący, taneczny, przerywany nagłym zatrzymaniem i prostowaniem ciała. Ten rodzaj chodu jest bardzo charakterystyczny dla chorych HD. Niezdolność dłuższego wykonywania ruchu oraz zahamowania w trakcie wykonywania czynności dowolnej prowadzą do częstego upuszczania przedmiotów, trudności w utrzymaniu wysuniętego języka. Często obserwuje się zaburzenia ruchów gałek ocznych ze zwolnieniem i zaburzeniem ruchu wodzenia. Ruchy płasawicze nasilają się pod wpływem emocji, a znikają we śnie; często nakładają się na ruchy dowolne, znacznie je utrudniając. W miarę nasilania się dolegliwości, wykonywanie codziennych czynności życiowych staje się coraz trudniejsze. Pojawiają się zaburzenia mowy i połykania. W końcowym stadium choroby ruchy płasawicze mogą zanikać, pojawia się wtedy sztywność mięśni i dystonia.

Ruchom płasawicznym często towarzyszą zaburzenia psychiczne otępienia z postępującymi zaburzeniami pamięci, utratą zdolności intelektualnych, apatią, zaniedbywaniem higieny osobistej. Do wczesnych, rzadziej występujących objawów o mniejszym nasileniu należą rozdrażnienie, zachowanie impulsywne, depresja i wybuchy agresji. U części pacjentów dominują objawy psychotyczne, podobne do schizofrenii, których przyczynę trudno ustalić aż do momentu pojawienia się płasawicy. Otępienie i nasilone objawy psychotyczne mogą prowadzić do hospitalizacji na oddziałach psychiatrycznych.

Do tej pory nie określano terapii, która wpływałaby na naturalny przebieg choroby. Próby uzupełniania niedoborów kwasu GABA przez zastosowanie związków naśladujących działanie GABA lub blokujących metabolizm GABA okazały się nieskuteczne. Natomiast leki przeciwdepresyjne stosowane są w celu leczenia objawów depresji w przebiegu HD (klasyczne i atypowe neuroleptyki np. kłozapina i kwetiapina) lub w objawowej terapii psychoz. Ruchy płasawicze ogranicza się stosując inne neuroleptyki tj. haloperidol, perfenazynę (związki blokujące receptor dopaminergiczny) oraz rezerpinę, tetrabenazynę (związki usuwające dopaminę z zakończeń nerwowych). Ze względu na

ryzyko wywołania późnych dyskinez leki blokujące receptor dopaminergiczny stosowane są rzadziej niż leki usuwające dopaminę z zakończeń presynaptycznych. Stosowanie ww. leków oraz stała opieka nad pacjentem pozwalają w początkowym okresie choroby na prowadzenie leczenia w domu. W zaawansowanym stadium choroby konieczne jest leczenie psychiatryczne w warunkach szpitalnych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tetrabenazyna (kod ATC N07XX06 - inne leki wpływające na układ nerwowy), substancja czynna preparatu leczniczego Tetmodis jest inhibitorem wychwyty zwrotnego monoamin, także dopaminy, w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Mechanizm tego działania polega na odwracalnym oraz krótkotrwałym wiązaniu z pęcherzykowym transporterem monoamin (VMAT, ang. *vesicular monoamine transporter*). Podanie tetrabenazyny indukuje hipokinezę, prowadzącą do zmniejszenia nasilenia płasawicy.

Lek został zarejestrowany w procedurze zdecentralizowanej (Procedura Wzajemnego Uznania, kraj referencyjny Wielka Brytania, nr procedury UK/H/1816/001/DC). Preparat dopuszczono do obrotu we wnioskowanym wskazaniu - hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona w 28.10.2010 r.

Dawkowanie i sposób podawania ustalane są indywidualne dla każdego pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę raz do trzech razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowania optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja). Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. W przypadku braku poprawy po zastosowaniu maksymalnej dawki przez okres siedmiu dni, jest mało prawdopodobne, że substancja czynna będzie skuteczna dla pacjenta, zarówno poprzez zwiększenie dawki, jak i wydłużenie czasu trwania leczenia.

Alternatywna technologia medyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Na podstawie jedyne badania z randomizacją HSG 2006, TBZ względem placebo istotnie statystycznie polepszyła wyniki chorych uzyskane w podskali UHDRS (ang. *Unified Huntington's Disease Rating Scale*, skala nasilenia objawów HD)

Wyniki z badania HSG 2006 wskazują, iż TBZ względem placebo (PLA) istotnie statystycznie polepsza wyniki chorych uzyskane w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych, zmniejszając je o 3,5 pkt. (parametr MD wyniósł -3,50 [95% CI: -5,18; -1,82]). W grupie TBZ zaobserwowano również większy odsetek chorych, u których wynik w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty tj. 69% w porównaniu do 20% w grupie PLA (różnica istotna statystycznie). W przypadku redukcji zaburzeń ruchowych ogółem, tetrabenazyna także wykazała przewagę nad placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotnych różnic nie wykazano także pod względem redukcji zaburzeń chodu i parkinsonizmu.

W porównaniu do placebo tetrabenazyna nie zmieniała istotnie statystycznie wyników podskali UHDRS dotyczących zachowania chorego, całkowitej sprawności (TFC) i niezależności chorego, a także zdolności samodzielnego funkcjonowania. Lek ten nie wpłynął także na stopień nasilenia akatyzy oraz zdolności mowy i przełykania. W grupie badanej zwiększyło się natomiast nasilenie senności i objawów depresji. Chorzy z tej grupy osiągnęli też niższe wyniki w testach Stroop'a dotyczących funkcji poznawczych.

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmów podziału ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

[REDAKTION]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W ocenie Agencji, na dzień złożenia przez wnioskodawcę analiz HTA, okoliczności z ww. artykułu nie zachodziły ze względu na brak refundowanych komparatorów o podobnym mechanizmie działania, zarejestrowanych w chorobie Huntingtona. Należy nadmienić, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującym na dzień 1 września 2012 r., dla 2 substancji dodano nowe pozarejestracyjne wskazania tj.: dla haloperidolu – choroba Huntingtona oraz dla olanzapiny - zaburzenia ruchowe (pląsawica) w chorobie Huntingtona.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTION]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje postępowania klinicznego dotyczące zastosowania tetrabenazyny w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona.

American Academy of Neurology (AAN), USA, 2011 dopuszcza stosowanie tetrabenazyny jeśli przebieg HD wymaga takiego leczenia. Lekarze powinni podawać tetrabenazynę w dawce do 100 mg/dzień.

Huntington's Disease Society of America (HDSA), USA, 2011 wskazuje, iż chorzy z łagodnymi objawami choroby mogą nie wymagać leczenia. W przypadku nietolerowania tetrabenazyny lub innych przeciwwskazań należy zastosować neuroleptyki. Stosowanie kwetiapiny i klozapiny nie jest wskazane. Farmakoterapia powinna być oparta o neuroleptyki: haloperidol, flufenazyna, rysperydon, olanzapina i leki wypłukujące dopaminę: tetrabenazyna.

Huntington Disease Association (HDA), Wlk. Brytania, 2009, wskazuje, iż początkowo należy rozważyć leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą, takie jak zdolność poznawczą i stan emocjonalny. Ruchy mimowolne mogą ustąpić z upływem czasu, redukując potrzebę dalszej terapii. Leczenie powinno odbywać się w grupach socjalnych. Na leczenie farmakologiczne powinny składać się neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sulpiryd, haloperidol, benzodiazepiny: klonazepam, diazepam oraz leki wyptukujące dopaminę: tetrabenazyna.

Huntington Society of Canada (HSC), Kanada, 2008 w początkowej fazie choroby zalecane jest leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą (takie jak zdolność poznawczą i stan emocjonalny). Ruchy mimowolne mogą ustąpić z upływem czasu, redukując potrzebę dalszej terapii. Podobnie jak w przytoczonych powyżej wytycznych rekomendowana farmakoterapia obejmuje neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sulpiryd, haloperidol, benzodiazepiny: klonazepam, diazepam oraz leki wyptukujące dopaminę: tetrabenazyna oraz rzerpina.

Natomiast wytyczne *La Revue Prescrire, Francja, 2007* nie określają jednoznacznie warunków stosowania tetrabenazyny, którą określono jako „ewentualnie użyteczną” w leczeniu HD. Wyniki badań nie są wystarczające by udowodnić wyższą skuteczność kliniczną tetrabenazyny w porównaniu do neuroleptyków. Ponadto działania niepożądane leku można uznać za jakościowo takie same. Tetrabenazynę można ewentualnie zastosować w przypadku niewystarczającej skuteczności neuroleptyków lub ich zbyt silnych działań niepożądanych.

Odnaleziono rekomendację dotyczące finansowania tetrabenazyny ze środków publicznych *Haute Autorité de Santé (HAS)*, 2005, 2011. Rekomendacja odnosi się pozytywnie odnośnie wpisania tetrabenazyny na listę leków refundowanych w ramach ubezpieczenia społecznego oraz listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych jednostkach publicznych. Rekomendowany poziom refundacji wynosi 65%. W uzasadnieniu podano, iż stosowanie tetrabenazyny jest ograniczone do objawowego leczenia zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Alternatywne technologie są nieliczne i słabo ocenione. Stosunek korzyści zdrowotnych do bezpieczeństwa stosowania jest średni.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 72/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis, 25 mg x 112 tabletek, 112 tabl. kod EAN 5909990805594 we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12525-

163/KKU/12) z art. 35 ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2008 Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) oraz w związku z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2012 z dnia 24 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona
2. Raport AOTM-OT-4350-13/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia. motoryczne w chorobie Huntingtona.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.