



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Dystardis (tetrabenazyna)

we wskazaniu:

Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej
u dorosłych chorych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.4.2017

Data ukończenia: 25 stycznia 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AOP Orphan Pharmaceuticals S.A).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AOP Orphan Pharmaceuticals S.A 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AOP Orphan Pharmaceuticals S.A

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Analiza ekonomiczna
AIMS	Skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. Abnormal Involuntary Movement Scale)
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	Analiza wpływu na budżet
B.d.	Brak danych
BSC	Best supportive care
CD	Cena detaliczna
CGIC	Skala „Clinical Global Impression of Change”
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	Analiza użyteczności kosztów
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (ang. deep brain stimulation)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DRBA	Antagoniści receptora dopaminy (ang. dopamine receptor blocking agent)
DSM IV	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GDS	Skala objawów depresji „Geriatric Depression Scale”
Gpi	Wewnętrzna gałka biała (ang. internal globus pallidus)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
LPP	Leki przeciwpsychotyczne
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	Produkt krajowy brutto

PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TBZ	Tetrabenazyna
TD	Dyskineza późna (ang. Tardive Dyskinesia)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TS	Skala oceny drżenia (ang. Tremor Scale)
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)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.11.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1383.2017.2.IS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Dystardis (tetrabenazyna), 25 mg, tabletki, 112 tabl., kod EAN: 5909991307271
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstrasse 91/II f
1160 Wiedeń
Austria

Wnioskodawca:

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstrasse 91/II f
1160 Wiedeń
Austria

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dystardis 25 mg, tabletki, 112 tabl., kod EAN: 5909991307271
Kod ATC	N 07 XX 06
Substancja czynna	Tetrabenazyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych
Dawkowanie*	<p>Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę, następnie należy ją zwiększać na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. W razie braku ewidentnych korzyści dla pacjenta lub nietolerowania działań niepożądanych lek należy odstawić.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Dotychczas nie przeprowadzono konkretnych badań w grupie osób w podeszłym wieku, ale tetrabenazynę podawano pacjentom w podeszłym wieku w dawce standardowej bez widocznych działań niepożądanych. Działania niepożądane podobne do objawów choroby Parkinsona występują u tych pacjentów dość często i mogą ograniczać wielkość dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dystardis u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest połowa dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki. Nie przeprowadzono badań w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Nie przeprowadzono dotychczas badań w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożność w leczeniu tych pacjentów.</p>
Droga podania	Tabletki doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Tetrabenazyna jest syntetyczną pochodną benzylocholinolizyny, która powoduje zmniejszenie stężenia dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania na zwierzętach wykazały, że tetrabenazyna zaburza metabolizm amin biogennych, na przykład serotoniny i noradrenaliny, a działanie to ogranicza się do mózgu. Przypuszcza się, że ten wpływ tetrabenazyny na aminy w mózgu stanowi wyjaśnienie jej obserwowanego klinicznie wpływu na mózg.</p> <p>Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia monoamin, w tym dopaminy. Spadek stężenia dopaminy powoduje hipokinezę, prowadząc do zmniejszenia nasilenia płaśawicy.</p> <p>Tetrabenazyna hamuje wychwyt zwrotny monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe wiązanie do pęcherzykowego transportera monoaminy (ang. <i>Vesicular monoamine transporter</i> – VMAT). VMAT2 transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych, podczas gdy VMAT1 reguluje transport w obwodowej tkance chromochłonnej. Tetrabenazyna ma większe powinowactwo do VMAT2 niż VMAT1. Wskutek tego tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe, w nieznacznym stopniu wpływające na obwodowy układ nerwowy.</p>

Źródło: ChPL Dystardis

*Dotyczy dyskinezy późnej

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
--	--------------

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Produkt leczniczy Dystardis jest zarejestrowany w dwóch wskazaniach, tj. w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w płasawicy Huntingtona oraz w leczeniu umiarkowanej lub 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
- choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Wnioskowane wskazanie – leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej, dotyczy tylko jednego z powyższych wskazań. Ponadto warto zwrócić uwagę na fakt, że jest ono uogólnione w stosunku do wskazania rejestracyjnego. Zdaniem analityków, biorąc pod uwagę fakt, że dyskinezy późne są najczęściej wynikiem stosowania leków przeciwpsychotycznych, brak doprecyzowania wskazania refundacyjnego w stosunku do wskazania rejestracyjnego nie będzie w praktyce wpływał na rozszerzenie populacji.

Obecnie tetrabenazyna (lek Tetmodis) jest zarejestrowana (od 28.09.2010) i refundowana (od 1.01.2013) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona, a więc innym niż wnioskowane wskazanie. Podmiot odpowiedzialny dla leku Tetmodis jest taki sam jak dla leku Dystardis.

We wnioskowanym wskazaniu nie ma leków finansowanych ze środków publicznych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Dystardis, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatności ryczałtowej. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek zostaje zakwalifikowany do odpłatności ryczałtowej, jeżeli wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla pacjenta przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

W związku z tym, że lek Dystardis nie był do tej pory refundowany, wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej. W obecnej sytuacji refundacyjnej istnieje grupa limitowa, w której znajduje się lek o tej samej nazwie międzynarodowej (tetrabenazyna). Pomimo tego, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, produkt leczniczy Dystardis nie może w opinii analityków zostać włączony do tej grupy ze względu na wskazanie inne niż we wspomnianej grupie limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Tabela 5. Wnioskowane ceny

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2017 cena detaliczna produktu leczniczego Tetmodis w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w chorobie Huntingtona wynosi 600,65 zł, a więc [redacted]. Z komunikatu DGL za okres styczeń-wrzesień 2017 wynika, że nie obowiązuje RSS dla leku Tetmodis.

3.2. 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

Dyskinezy polekowe powstają na skutek przewlekłej terapii lekami przeciwpsychotycznymi, prowadzącej do upregulacji 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 (amantadyny) hamujących transmisję glutaminergiczną. Późne dyskinezy rozwijają się nawet u 20% pacjentów leczonych neuroleptykami. 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.

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, ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 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, złe 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).

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. Czasem spotykane są również dyskinezy mięśni oddechowych (przepony, krtani czy gardła), które znacznie utrudniają oddychanie, połykanie i mowę. Dyskinezy mięśni oddechowych są uważane za jedną z cięższych postaci późnych dyskinez, niekiedy zagrażającą życiu. Częstość występowania późnych dyskinez w obrębie poszczególnych części ciała wygląda następująco (wg. Klasyfikacji DSM IV): twarzowe dyskinezy (75%), zaburzenia ruchów kończyn (50%), zaburzenia ruchów w obrębie tułowia (50%).

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).

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

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 przewlekle przebywających w zakładach opiekuńczych (>50%). Uśredniając, dyskineza późna (wszystkie stopnie nasilenia) występuje u 20 – 35% pacjentów leczonych neuroleptykami.

Aktualne postępowanie medyczne

Zalecane postępowanie w leczeniu dyskinez obejmuje zmianę leku neuroleptycznego na atypowy, przy czym najskuteczniejsza w redukcji dyskinez jest kłozapina. W piśmiennictwie opisywane są próby leczenia dyskinez za pomocą kwasu walproinowego lub klonazepamu, jednak ich skuteczność w redukcji objawów jest dyskusyjna. Ponadto, w terapii dyskinez stosuje się: leki antycholinergiczne, na przykład prydinol 5–15 mg/dziennie, biperiden 2–12 mg/dziennie, triheksyfenidyl 4–12 mg/dziennie (na okres kilku tygodni), leki blokujące kanały wapniowe (diltiazem 30–120 mg/dziennie i nifedypina 30 mg/dziennie).

Zastosowanie w leczeniu dyskinez, zwłaszcza fluktuacji i dyskinez w chorobie Parkinsona znajduje również amantadyna. Skuteczność tego leczenia obserwowano w dyskinezach o typie płasawiczym.

Dodatkowo, rekomendacje kliniczne oraz eksperci zalecają używanie tetrabenazyny, jako możliwie skutecznej technologii w leczeniu dyskinezy późnej.

Źródła: *Niedźwiedzka 1999, Niedźwiedzka 200, Mosiołek 2014*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według opinii eksperta (dr. hab. n. med. Dariusza Koziorowskiego) brakuje konkretnych danych na temat liczby chorych na dyskinezę późną w Polsce. Ekspert szacuje ją jednak na 16-43% osób przyjmujących neuroleptyki.

Według danych z Narodowego Funduszu zdrowia liczba chorych na dyskinezę późną w latach 2013-2016 wahała się pomiędzy 215-242 pacjentów rocznie. Poniżej została zawarta tabela przedstawiająca liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym i współistniejącym wg. kodu ICD-10: G24.0 (dystonia wywołana przez leki).

Warto też zauważyć, że liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G24.0 otrzymujących amantadynę, biperiden, buspiron, kwas walproinowy lub trazodon (leki stosowane w leczeniu dyskinez) w latach 2013-2017 jest znacznie niższa niż liczba chorych na dystonię wywołaną lekami neuroleptycznymi.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i współistniejącym G24.0 (dystonia wywołana przez leki) oraz liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i współistniejącym G24.0 otrzymujących amantadynę, biperyden, buspiron, kwas walproinowy lub trazodon w Polsce w latach 2013-2017.

Rok realizacji	Liczba pacjentów z rozpoznaniem G24.0	Liczba pacjentów z rozpoznaniem G24.0 otrzymujących leczenie: amantadyną, biperydenem, kwasem walproinowym lub trazodonem
2013	229	64
2014	215	80
2015	242	84
2016	225	74
2017	brak danych	72

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- 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 (Polskie Towarzystwo Neurologiczne, neuroedu.pl; American Academy of Neurology, www.aan.com)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.12.2017. Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne (PTN 2017 i AAN 2013). Obydwa dokumenty przedstawiają terabenazynę jako potencjalnie skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu dyskinezy późnej (siła rekomendacji C – skuteczność możliwa wg. AAN 2013). Ponadto obie rekomendacje wskazują na zastosowanie amantadyny (możliwa skuteczność wg. AAN 2013) oraz klonazepamu, który uzyskał silniejszą niż TBZ rekomendację AAN (B – lek potencjalnie skuteczny). Z odnalezionych wytycznych wynika jednak, że klonazepam szybko rozwija tolerancję i uzależnienie, w związku z czym może być stosowany jedynie krótkotrwale.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2017 (Polska) (nie zadeklarowano konfliktu interesów)	<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. • Jeżeli konieczna jest kontynuacja leczenia neuroleptycznego i zmiana leku jest możliwa, zaleca się zmianę leku neuroleptycznego na inny, o mniejszym potencjale wyzwalania TD*. • Tetrabenazyna może być skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu TD, szczególnie tych o charakterze płasawicznym i o lokalizacji oromandibularnej. • Włączenie tetrabenazyny do leczenia powinno być stopniowe: od dawki 12,5 mg/dobę, ze zwiększeniem o kolejne 12,5 mg co 7 dni. Docelowo lek podaje się 3 razy na dobę. Rekomendowane w większości

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przypadków dawki to 50 mg/dobę, nie zaleca się przekraczania dawki 100 mg/dobę. Należy monitorować bezpieczeństwo terapii (szczególnie ważne w zakresie depresji i objawów parkinsonowskich).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klonazepam jest skuteczny w leczeniu dyskinezy późnej, ale ograniczeniem terapii są szybko rozwijająca się tolerancja i uzależnienie. • Amantadyna może być zalecana jako uzupełnienie leczenia dyskinezy późnej nawet w połączeniu z leczeniem neuroleptycznym. • 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. <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>AAN 2013 (Stany Zjednoczone) (autor zadeklarował konflikt interesów)</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy późnych zaburzeń lekowych (ang. tardive syndromes, TS), w tym dyskinez późnych (ang. tardive dyskinesias, TD)</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"> • Galantaminy (C), • Kwasu eikozapentaenowego (C), • Diltiazemu (B). <p>AAN wskazuje, że <u>nie ma wystarczających dowodów</u> pozwalających sformułować rekomendację, jednak odnaleziono pewne dowody mogące świadczyć o skuteczności w leczeniu TS dla następujących substancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odstawienie antagonistów receptora dopaminy, DRBA (U); • Zamianę typowych DRBA na DRBA atypowe (U). Z wytycznych wynika, że leki neuroleptyczne drugiej generacji (klozapina, risperidon) mogą być skuteczne w leczeniu dyskinezy późnej, ale jednocześnie przyczyniają się do powstawania opisywanego problemu zdrowotnego. Z tego powodu leki neuroleptyczne drugiej generacji nie są rekomendowane do leczenia dyskinez późnych (U); • Rezerpiny i alfa-metylodopy (U); • Melatoniny w dawce 10 mg/d (U). <p><u>Siła 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>Siła dowodów:</u></p> <p><i>Klasa I – randomizowane badanie kontrolowane, z obiektywnym podsumowaniem wyników. Badanie musi spełniać poniższe kryteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ukryty przydział - dobrze zdefiniowane punkty końcowe - dobrze zdefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia do badania - odnotowanie pacjentów, którzy nie ukończyli badania <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> <ul style="list-style-type: none"> - dobrze zdefiniowane punkty końcowe - dobrze zdefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia do badania - odnotowanie pacjentów, którzy nie ukończyli badania <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>

Skróty: TD – dyskineza późna (ang tardive dyskinesia), TS – późne zaburzenia lekowe (ang tardive syndromes), DRBA – antagoniści receptora dopaminy (ang. dopaminę 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).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według opinii eksperta, dr. hab. n. med. Dariusza Kozirowskiego, klonazepam jest najskuteczniejszą i najtańszą obecnie stosowaną technologią w leczeniu dyskinezy późnej. Dodatkowo, ekspert wspomina również o amantadynie i ekstrakcie z ginkgo-biloba (EGb-76), które są również brane pod uwagę w leczeniu wnioskowanego wskazania. Wszystkie wspomniane leki mogą być stosowane tylko w krótkotrwałym leczeniu. Najdroższą technologią (z niejasną skutecznością) jest operacja za pomocą DBS (głębokiej stymulacji mózgu) do wewnętrznej gałki bladej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr. hab. n. med. Dariusz Kozirowski Prezes Sekcji Chorób Układu Pozapiramidowego, Polskie Towarzystwo Neurologiczne
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Klonazepam (tylko krótkotrwałe leczenie), amantadyna (tylko krótkotrwałe leczenie), ekstrakt z ginkgo biloba (EGb-76) – brak danych na temat liczby pacjentów
Technologia najtańsza	Klonazepam
Technologia najskuteczniejsza	Klonazepam
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Dostępne leczenie: klonazepam, amantadyna, EGb-76 wg dostępnych rekomendacji otrzymują odpowiednio poziom zaleceń A,C,B. Jednakże leki te nie mają uniwersalnego charakteru i mogą być użyte tylko dla wąskiej grupy chorych lub do krótkotrwałego leczenia. Leki antycholinergiczne (buspiron, kwas walproinowy czy trazodon) nie mają wystarczających rekomendacji. Leczenie operacyjne za pomocą DBS do Gpi jest technologią najdroższą i dane na temat skuteczności opierają się jedynie na przypadkach kazuistycznych.

Skróty: DBS – głęboka stymulacja mózgu (ang deep brain stimulation), Gpi – wewnętrzna gałka bladej (ang. internal globus pallidus)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 129), obecnie nie ma w Polsce leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej.

Wszystkie leki, jakie są obecnie stosowane w leczeniu dyskinezy późnej, należy uznać za najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care). Pięć z nich należy do substancji finansowanych ze środków publicznych we wskazaniach, które mogą dotyczyć chorych z dyskinezą późną. Amantadyna i biperiden są refundowane we wskazaniu: choroba i zespół Parkinsona. Buspiron, kwas walproinowy i trazodon są refundowane we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe (kwas walproinowy jest ponadto stosowany we wskazaniu: padaczka).

Szczegółowe dane na temat refundowanych technologii medycznych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu choroba i zespół Parkinsona

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu: choroba i zespół Parkinsona								
169.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - amantadyna								
Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	5909990320912	14,90	15,65	20,28	20,28	30%	6,08
167.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona – biperiden								

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909990503834	10,80	11,34	15,11	15,11	30%	4,53
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909991260620	11,34	11,91	15,68	15,11	30%	5,10
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909991216405	12,10	12,71	16,48	15,11	30%	5,90
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909997076140	12,20	12,81	16,58	15,11	30%	6,00
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	5909991199913	12,37	12,99	16,76	15,11	30%	6,18
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990193219	11,88	12,47	16,24	15,11	30%	5,66
Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5909990500604	12,10	12,71	16,48	15,11	30%	5,90
Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	5902023772306	12,10	12,71	16,48	15,11	30%	5,90
Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe								
182.0, Leki przeciwlękowe - buspiron								
Spamilan, tabl., 10 mg	60 szt.	5909997213538	20,52	21,55	27,62	27,62	30%	8,29
Spamilan, tabl., 10 mg	60 szt.	5909997201450	22,68	23,81	29,88	29,88	30%	8,96
Spamilan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990073603	29,92	31,42	37,49	29,88	30%	16,57
Spamilan, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990073597	18,25	19,16	23,04	14,94	30%	12,58
161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – kwas walproinowy i jego sole – postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu								
Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	5909990023813	34,88	36,62	44,61	44,61	ryczałt	3,56
Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	100 szt.	5909990023813	34,88	36,62	44,61	44,61	bezpłatny do limitu	0,00
Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	5909990244317	14,26	14,97	18,67	13,38	ryczałt	8,49
Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 szt.	5909990244317	14,26	14,97	18,67	13,38	bezpłatny do limitu	5,29
Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	5909990244416	21,06	22,11	27,91	26,77	ryczałt	4,34
Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 szt.	5909990244416	21,06	22,11	27,91	26,77	bezpłatny do limitu	1,14
187.0, Leki Przeciwdepresyjne - inne								
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990918720	18,14	19,05	21,49	8,49	30%	15,55
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990715497	51,84	54,43	59,82	25,47	30%	41,99
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	5909990918621	13,82	14,51	16,46	6,37	30%	12,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Dystardis we wnioskowanym wskazaniu wskazał brak aktywnego leczenia z opcjonalnym zastosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak aktywnego leczenia z opcjonalnym zastosowaniem BSC, tj: amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydinol i trazodon (w badaniach eksperymentalnych brak aktywnego leczenia określane jako placebo (PLC))	Według informacji odnalezionych w wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego dotyczącej aktualnej praktyki klinicznej, przyjęto, iż obecnie w Polsce nie jest dostępna żadna technologia o udowodnionej skuteczności w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. Opis aktualnej praktyki klinicznej pozwala na wnioskowanie, iż jako potencjalny komparator przyjęć należy brak aktywnego, skutecznego leczenia przy opcjonalnym zastosowaniu BSC. W ramach BSC natomiast należałoby rozważyć wszystkie leki, które są lub też mogłyby być potencjalnie stosowane u chorych z populacji docelowej. Oprócz substancji wymienianych przez eksperta klinicznego, uwzględnione zostały również opcje wymieniane w wytycznych klinicznych jako zalecane lub określane jako możliwe do rozważenia jako terapia TD.	Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy, przy czym warto zauważyć, że nie wszystkie leki uwzględnione jako BSC są rekomendowane w leczeniu dyskinezy późnej.

Komentarz Agencji:

Substancje uwzględnione przez wnioskodawcę jako BSC częściowo pokrywają się z opinią otrzymaną przez Agencję od eksperta i odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (PTN 2017 i AAN 2013). Zarówno ekspert jak i wytyczne wskazują klonazepam, jako najskuteczniejsze leczenie dyskinezy późnej. Ponadto zgodnie z odnalezionymi wytycznymi skuteczne może być również leczenie amantadyną. Zaleca się jednak stosowanie obu ww. substancji przez krótki czas. Dodatkowo ekspert i rekomendacje AAN 2013 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, zatem zdaniem analityków nieuwzględnienie ginko biloba jako BSC nie stanowi ograniczenia analiz. Warto zwrócić jednak uwagę na fakt, że rekomendacja AAN 2013 do stosowania TBZ w leczeniu dyskinezy późnej ma taką samą siłę, jak stosowanie amantadyny i słabszą niż leczenie klonazepamem. W oparciu o siłę zaleceń rekomendacji klinicznych, tetrabenazynę również można zaliczyć do BSC w leczeniu dyskinezy późnej.

Odnalezione przez analityków wytyczne nie rekomendują leczenia buspironem ze względu na brak dostatecznej ilości dowodów naukowych. Ponadto, zgodnie z opinią dr. Koziorowskiego leki antycholinergiczne (buspiron, kwas walproinowy, trazodon) nie mają wystarczających rekomendacji do stosowania w leczeniu TD.

Amantadyna, biperyden, buspiron, kwas walproinowy i trazodon są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach, które mogą dotyczyć chorych z TD (dwie pierwsze substancje w chorobie i zespole Parkinsona, a pozostałe w chorobach psychicznych i upośledzeniach umysłowych). Klonazepam i gabapentyna są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej (odpowiednio w padaczce oraz padaczce odpornej na leczenie i jako leczenie wspomagające bólu nowotworowego).

Spośród wszystkich leków zawierających klonazepam (Clonazepamum TZF w postaci roztworu do wstrzykiwań i w postaci tabletek) lub amantadynę (Amantix w postaci roztworu do wstrzykiwań i w postaci tabletek oraz Viregyt K) jedynie Amantix w postaci tabletek zarejestrowany jest w leczeniu pozapiramidowych działań niepożądanych neuroleptyków i innych leków o podobnym mechanizmie działania, takich jak wczesne dyskinezy, akatyzya i parkinsonizm. Wskazanie to nie obejmuje jednak dyskinezy późnej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leku Dystardis w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u osób dorosłych.

Pierwszy etap analizy obejmował wyszukiwanie opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez). W dalszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych, ponieważ odnalezione przeglądy systematyczne uwzględniały wyłącznie dane do roku 2012. Poniżej przedstawiono tabelę przedstawiającą zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia badań pierwotnych z przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W tabeli pominięto kryteria włączenia i wyłączenia badań dot. biorównoważności.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej, powodującą niepełnosprawność i/lub skrępowanie w towarzystwie, oraz gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba utrzymuje się pomimo odstawienia LPP; - przerwanie stosowania LPP nie jest opcją realnie możliwą; - choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki LPP, bądź - choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe LPP. <p>Komentarz wnioskodawcy: Do analizy włączano także badania, w których nie określono jednoznacznie nasilenia objawów choroby (postać choroby).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w płasawicy Huntingtona.	Kryterium włączenia zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. W związku z tym jest ono bardziej precyzyjne niż wnioskowane wskazanie.
Interwencja	<p>Tetrabenazyna w postaci tabletek podawanych doustnie.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z <i>ChPL Dystardis</i>: zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę w podaniu doustnym, następnie należy ją zwiększać na podstawie indywidualnej reakcji chorego na leczenie.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Do analizy włączano także badania, w których nie podano szczegółowych informacji na temat dawkowania TBZ (badania obserwacyjne, opisujące praktykę kliniczną).</p>	Inna niż wymieniona.	Kryterium włączenia zgodne z <i>ChPL Dystardis</i> . Brak informacji na temat maksymalnej dawki.
Komparatory	<p>Brak aktywnego leczenia z opcjonalnym stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. <i>best supportive care</i>), m.in.: amantadyna, biperiden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydinol, trazodon.</p> <p>Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: Leki podawane w ramach BSC zostały szczegółowo opisane w dokumencie APD.</p>	Niezgodny z założonym	<p>W odpowiedzi na pytanie Agencji o technologie opcjonalne ekspert rekomenduje stosowanie: amantadyny, klonazepamu i ekstraktu z ginkgo biloba (Egb-76)</p> <p>Z danych NFZ wynika, że duża część pacjentów chorych na dystonię wywołaną przez leki (G24.0) stosuje leki takie jak:</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	Brak danych	amantadyna, biperiden, buspiron, kwas walproinowy lub trazodon. W związku z tym, Agencja uważa kryterium włączenia za stosowne.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	Niezgodny z założonym	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - jakość życia; - odpowiedź na leczenie; - ocena powracania objawów pozapiramidowych; - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	-
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmuje badania umożliwiające analizę skuteczności klinicznej, praktycznej i bezpieczeństwa. W związku z tym, Agencja uznaje kryterium włączenia za stosowne.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Komentarz wnioskodawcy: W celu przedstawienia wszystkich dostępnych danych umożliwiających bezpośrednie porównanie TBZ z komparatorem, ograniczenie liczebności grup nie dotyczyło badań z grupą kontrolną, niemniej jednak w analizie nie uwzględniano opisów pojedynczych przypadków.	Niezgodne z założonymi	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski		

Skróty: LPP - leki przeciwpyschotyczne

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania baz MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA i badań wtórnych. Jako datę wyszukiwania podano 5.05.2017.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Dystardis, *tetrabenazine*) i jednostki chorobowej (dyskineza późna u dorosłych). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23.11.2017.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Analitycy nie odnaleźli również badań wtórnych dotyczących zastosowania tetrabenazyny w leczeniu dyskinezy późnej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań eksperymentalnych, w tym:

- 3 pierwotne badania z randomizacją porównujące tetrabenazynę (TBZ) z placebo (PLC): Kazamatsuri 1973, Asher 1981 i Jankovic 1982;
- 1 pojedynczo zaślepienie badanie sekwencyjne, w którym stosowano TBZ i PLC – Kazamatsuri 1972;
- 3 badania jednoramienne – Kertesz 2015, Ondo 1999 i Watson 1988.

Do analizy włączono także 9 badań obserwacyjnych: Miguel 2017, Kenney 2007, Paleacu 2004, Jankovic 1997, Stacy 1993, Burke 1989, Jankovic 1988, Kang 1986 oraz Burke 1982.

Na wstępie należy zwrócić uwagę, że wśród badań obserwacyjnych wystąpiła heterogeniczność pod względem populacji. W badaniach uwzględniono subpopulacje z poniższymi rozpoznaniem:

- Dyskinezę późną – Stacy 1993
- Dystonię późną – Kang 1988 i Burke 1982
- Akatyzię późną – Burke 1989
- Hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, z których przedstawiono wyniki dla subpopulacji obejmujących dyskinezę późną, akatyzię późną i dystonię późną - Miguel 2017, Kenney 2007, Paleacu 2004, Jankovic 1997 oraz Jankovic 1988.

Dystonia późna oraz akatyzię późną należą do objawów dyskinezy późnej, w związku z czym włączenie powyższych badań jest uzasadnione, jednak analitycy zwracają uwagę na zachodzącą heterogeniczność kliniczną.

W niniejszej AWA, jeśli nie zaznaczono inaczej, wyniki analizy skuteczności praktycznej dotyczą subpopulacji pacjentów z dyskinezą późną. W pozostałych przypadkach w odpowiednich miejscach w tabelach dotyczących analizy skuteczności zaznaczono dla jakiej subpopulacji przedstawiono wyniki.

W analizie nie przedstawiono danych z badania Watson 1988, ponieważ jak zauważył sam wnioskodawca badanie to było opisem serii przypadków, nie zaprojektowanym w celu analizy danych dla grupy łącznie. Poniżej przedstawiono charakterystykę badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Badania randomizowane typu cross-over			
Jankovic 1982 <u>Źródło finansowania:</u> Hofmann-La Roche Inc.	Badanie eksperymentalne typu cross-over, randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuosławkowe. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (faza I – 6 tygodni, faza II – 6 tygodni) <u>Interwencja:</u> TBZ doustnie: podawana w początkowej dawce 25 mg (1 tabletkę), następnie dawkę zwiększano o 1 tabletkę/dobę do maksymalnie tolerowanej dawki nieprzekraczającej 200 mg/dobę; U wszystkich chorych z dyskinezą późną TBZ podawano w dawce 200 mg/dobę. [#] PLC: podawane analogicznie jak TBZ	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych u chorych z ośrodków w Houston: General Clinical Research oraz the Neurosensory Center <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zaburzenia hematologiczne, nefrologiczne, hepatologiczne oraz sercowe <u>Liczba pacjentów:</u> TBZ: 4*	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania odpowiedzi na leczenie; • wyniki w skali oceny ruchów mimowolnych; • profil bezpieczeństwa.
Asher 1981 <u>Źródło finansowania:</u> Muscular Dystrophy Association; Hofmann-La	Badanie eksperymentalne typu cross-over, randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednoosławkowe <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni, w tym: 3 tygodnie leczenia TBZ [^] i 3 tygodnie PLC.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona, dyskinezy późnej, innych zaburzeń dystonicznych. <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania i siła odpowiedzi na leczenie • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Roche Inc., Academic Senate of the University of California	<u>Interwencja:</u> Etap 1 – TBZ w początkowej dawce 25 mg 2 razy dziennie następnie zwiększana o 25 mg co 3 dni do osiągnięcia najwyższej skuteczności lub maksymalnej dawki 200 mg/dobę#. Średnia dawka u chorych na TD wynosiła 175 mg/dobę. Etap 2 – PLC podawane w analogiczny sposób jak TBZ	<u>Liczba pacjentów:</u> TBZ:10^^	
Kazamatsuri 1973 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Dwuramienne badanie randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, jednoośrodkowe. <u>Okres interwencji:</u> 26 tygodni, w tym:: <ul style="list-style-type: none">• Etap I – 4 tygodnie,• Etap II – 18 tygodni,• Etap III – 4 tygodnie. <u>Interwencja:</u> Etap I – PLC (leki inne niż neuroleptyki mogły być dalej stosowane). Etap II – TBZ: przez pierwsze 14 tygodni dawka wynosiła 50 mg dwa razy/dobę (100 mg/dobę), później dawka wynosiła 200 mg/dobę**#. Etap III – PLC	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none">• rozpoznanie ustnej dyskinezy na podstawie oceny fizykalnej oraz neurologicznej u chorych leczonych przewlekle w szpitalu Boston State Hospital <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none">• nie podano <u>Liczba pacjentów:</u> TBZ: 6***	<ul style="list-style-type: none">• częstość występowania odpowiedzi na leczenie;• częstość występowania ustnych ruchów dyskinezy;• częstość powracania objawów pozapiramidowych;• profil bezpieczeństwa.
Badania jednoramienne/sekwencyjne			
Kertes 2015 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Megapharm Israel	Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe <u>Populacja:</u> chorzy z rozpoznaniem drżenia późnego hospitalizowani w ośrodku Abarbanel Mental Health Center Bat Yam w Izraelu w okresie od stycznia 2011 do grudnia 2013 roku. <u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni <u>Interwencja:</u> TBZ: początkowo podawana w dawkach 12,5 mg dwa razy na dobę (25 mg). Dawka była stopniowo zwiększana do 75 mg dwa razy na dobę (150 mg)# lub do pojawienia się działań niepożądanych. W przypadku odpowiedzi na mniejszą dawkę, kontynuowano podawanie dawki uznanej za skuteczną.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none">• wiek ≥ 65 lat;• Rozpoznanie drżenia późnego definiowanego według poniższych kryteriów:<ul style="list-style-type: none">○ występowanie niekontrolowanych ruchów oscylacyjnych z częstotliwością od 3 do 5 Hz, najbardziej widocznych podczas spoczynku, wykonywania ruchów ukierunkowanych i utrzymywania postawy;○ choroba była stwierdzona po ekspozycji na co najmniej jeden lek zaliczany do blokerów receptorów dopaminowych, w czasie 6 miesięcy od wystąpienia objawów;○ choroba występowała przez co najmniej 1 miesiąc po odstawieniu blokerów receptorów dopaminowych;○ brak odpowiedzi na leczenie lekami antycholinergicznymi lub propranololem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano <u>Liczba pacjentów:</u> TBZ:10	<ul style="list-style-type: none">• Stopień nasilenia objawów drżenia późnego;• Wynik w skali AIMS, CGIC, GDS;• Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<p>Ondo 1999</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie jednoramienne eksperymentalne, randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, jednoośrodkowe</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> średni czas leczenia 20,3 tygodnia.</p> <p><u>Interwencja:</u> TBZ: początkowo podawana w dawkach 12,5 mg dwa razy na dobę (25 mg). Dawka była stopniowo (w odstępach tygodniowych) zwiększana do 50 mg trzy razy na dobę (150 mg)[#]; średnia dawka TBZ wynosiła 57,9 mg/dobę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie dyskinezy późnej w oparciu o typowy obraz kliniczny tymczasowo związany ze stosowaniem leków antydopaminergicznych oraz o wykluczenie innej potencjalnie istotnej etiologii u chorych ośrodka Baylor College of Medicine Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic w Houston. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych <p><u>Populacja:</u> TBZ: 20</p>	<ul style="list-style-type: none"> wyniki w skali AIMS; częstość występowania odpowiedzi na leczenie; profil bezpieczeństwa
<p>Kazamatsuri 1972</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hofmann-La Roche Inc.</p>	<p>Badanie eksperymentalne, sekwencyjne, z zaślepioną oceną wyników, jednoośrodkowe.</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 16 tygodni, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Etap I – 4 tygodnie, Etap II – 4 tygodnie, Etap III – 6 tygodni, Etap IV – 2 tygodnie. <p><u>Interwencja:</u> Etap I – Kontynuacja terapii stosowanej przed rozpoczęciem badania (14 z 24 pacjentów stosowało leki neuroleptyczne) Etap II – PLC (leki inne niż neuroleptyki mogły być dalej stosowane). Etap III – TBZ w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> 50 mg/dobę (tydzień 1-2), 100 mg/dobę (tydzień 3-4), 100 mg/dobę lub 150 mg/dobę[#] jeżeli leczenie 100 mg/dobę nie było skuteczne (tydzień 5-6) <p>Etap IV – PLC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone rozpoznanie ustnej dyskinezy przez neurologa u chorych leczonych przewlekłe w szpitalu Boston State Hospital <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano <p><u>Liczba pacjentów:</u> TBZ: 24</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania odpowiedzi na leczenie; częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych; częstość powracania objawów pozapiramidowych.

[#]Wielkość DDD dla TBZ wskazane przez WHO wynosi 100 mg, taką maksymalną dawkę dobową wskazują też wytyczne PTN 2017. Jednak zgodnie z ChPL preparatu Dystardis maksymalna dawka leku może wynosić 200 mg, ale dawka ta dotyczy wskazania płasawica Huntingtona, a dla dyskinezy późnej maksymalna dawka dobową nie została podana.

*Łącznie w badaniu wzięło udział 19 pacjentów z hiperkinetycznymi zaburzeniami ruchu, z czego u 4 zdiagnozowano dyskinezę późną.

**Pacjentów zrandomizowano do grup TBZ lub do grupy stosującej haloperidol. W analizie uwzględniono dane wyłącznie dla ramienia TBZ.

***Łącznie w badaniu brało udział 13 pacjentów, w tym 6 z rozpoznaniem dyskinezy późnej.

[^]Od momentu osiągnięcia optymalnej dawki.

^{^^}Łącznie w badaniu wzięło udział 26 osób, w tym 10 z TD.

Skróty: CGIC – skala „Clinical Global Impression of Change”, GDS - skala „Geriatric Depression Scale”

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą skali Jadada. Analitycy Agencji przeprowadzili własną ocenę tych badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu w randomizowanych badaniach klinicznych.

We wszystkich 3 badaniach brak jest opisu metody randomizacji co wpływa na niejasne ryzyko w domenach „metoda randomizacji” i „ukrycie kodu randomizacji”. W opinii analityków ryzyko w domenach „zaślepienie

badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” należy ocenić jako niskie w badaniach Jankovic 1982 i Asher 1981. W badaniu Kazamatsuri 1973 wysokie było ryzyko błędu zaślepienia pacjentów, ponieważ podano jedynie informację o zaślepieniu lekarzy oceniających wyniki, brak było natomiast informacji o zaślepieniu pacjentów. Ryzyko w domenach „niekompletne dane nt. efektów” oraz „selektywne raportowanie” oceniono jako niskie, jedynie w badaniach Jankovic 1982 i Asher 1981 w domenie „niekompletne dane nt. efektów” ryzyko błędu oceniono jako wysokie, ponieważ nie podano informacji o utracie pacjentów z badania.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Jankovic 1982	Kazamatsuri 1973	Asher 1981
Metoda randomizacji	niejasne	niejasne	niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	niejasne	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	wysokie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	wysokie	niskie	wysokie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie

Badania jednoramienne:

Badanie Kazamatsuri 1972 wnioskodawca ocenił zgodnie ze skalą NICE służącą do oceny badań jednoramiennych. Badanie uzyskało 7 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Nie przyznano punktu za fakt iż jest to badanie jednośrodkowe.

Badania Kertesz 2015 i Ondo 1999 wnioskodawca ocenił za pomocą skali NICE na 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów. W obu badaniach nie przyznano punktów za brak informacji czy chorych do badania włączano kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych oraz za fakt, iż jest to badanie jednośrodkowe.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- "w przypadku żadnego wyniku z badań włączonych do analizy, porównujących TBZ z komparatorem, niemożliwe było określenie siły interwencji";
- "w badaniach Burke 1982 i Jankovic 1982 nie podano informacji na temat utraty chorych";
- w 3 badaniach Jankovic1982, Asher 1981 i Kazamatsuri 1973 nie zastosowano okresu wymycia lub nie podano informacji na ten temat.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach Jankovic 1972, Kazamatsuri 1972 i Kazamatsuri 1973 nie przedstawiono wartości odchylenia standardowego, w związku z czym niemożliwa była weryfikacja brak możliwości zweryfikowania obliczeń.
- W badaniach Kazamatsuri 1972 i 1973 w publikacji nie podano wyników dla punktów „częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych” i „częstość powracania objawów pozapiramidowych”, a dane odczytywano z wykresów zamieszczonych z publikacji – brak możliwości obliczenia parametrów EBM
- Wyniki 16 z 67 pacjentów w badaniu Kang 1986 było wcześniej raportowanych także w badaniu Burke 1982, a w badaniu Kazamatsuri 1973 wszyscy pacjenci byli włączeni także do badania Kazamatsuri 1972, co powoduje dwukrotną analizę tej samej populacji.
- W badaniu Burke 1982 w przypadku 2 chorych podawano TBZ w skojarzeniu z innymi lekami.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Analiza heterogeniczności

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 16 badań pierwotnych. Publikacje zawierały jedynie ograniczoną ilość informacji na temat charakterystyki populacji. W opinii Agencji badania włączone do AKL cechuje heterogeniczność kliniczna (zwłaszcza w kontekście badań obserwacyjnych, dotyczących oprócz dyskinezy późnej także zbliżonych jednostek chorobowych - co zaznaczono w rozdziale 4.1.3. niniejszej AWA). Sam wnioskodawca określa je jako umiarkowanie homogenne.

W kontekście heterogenności metodologicznej należy podkreślić zróżnicowanie ocenianych punktów końcowych, przez co bezpośrednie porównanie wyników było utrudnione. Dotyczy to szczególnie oceny odpowiedzi na leczenie, która była oceniana nieco inaczej w większości badań.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- "nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby porównanie profilu bezpieczeństwa TBZ względem komparatora";
- "w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których oceniano by jakość życia u chorych stosujących TBZ";
- "do analizy włączono badania o niewielkiej liczebności chorych stanowiących populację docelową – badanie Jankovic 1982 (4 chorych), badanie Kazamatsuri 1973 (6 chorych), grupy BSC w badaniach Kang 1986 i Burke 1982 (12 i 11 chorych). Ponadto z części włączonych badań analizowano wyłącznie podgrupy chorych, spełniających kryteria włączenia do analizy";
- "okres obserwacji w poszczególnych badaniach był bardzo zróżnicowany lub nie był podany, w związku z czym utrudniona jest interpretacja oraz porównywanie wyników z uwagi na odmienny czas ekspozycji na TBZ";
- w 2 badaniach eksperymentalnych Kertesz 2015 oraz Ondo 1999 chorych poddano ocenie nasilenia objawów w skali AIMS. Opis metodyki dotyczącej posługiwania się tą skalą w ocenie chorych był ograniczony, w szczególności w badaniu Kertesz 2015. W związku z powyższym niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie czy wyniki uzyskane w tych badaniach na podstawie zastosowanej skali AIMS można porównywać;
- "w większości badań odpowiedź na leczenie u chorych oceniano na podstawie zróżnicowanych, niezwalidowanych skal skonstruowanych przez badaczy prowadzących badanie. W związku z czym porównywanie wyników między badaniami było utrudnione";
- "część badań została opublikowana w latach 70/80-tych. W związku z czym standardy postępowania, oceny, a także opieki mogły różnić się od obecnych. Dlatego też porównywanie i zestawianie wyników z badań z lat 70/80-tych z wynikami z badań opublikowanych na przestrzeni ostatnich lat, może nie być wystarczająco miarodajne";
- "populację docelową we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy z dyskinezą późną o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, natomiast w większości z włączonych badań nie podano informacji o stopniu nasilenia objawów";
- "w związku z ograniczonymi informacjami podanymi w publikacjach badań włączonych do analizy, niemożliwe było przedstawienie wyników dla TBZ w podziale na poszczególne subpopulacje w zależności od wcześniejszych prób modyfikacji leczenia LPP";
- "poszczególne badania analizowano w niniejszym raporcie różniły się między sobą pod względem stosowanego leczenia dodatkowego – w części z nich oprócz badanej interwencji chorzy mogli otrzymywać inne terapie";
- spośród leków zaliczanych do BSC w badaniach obserwacyjnych Kang 1986 i Burke 1982 stosowano wyłącznie amantadynę, biperyden, klonazepam oraz kwas walproinowy. Z uwagi na ograniczone informacje podane w publikacjach, niemożliwe było zidentyfikowanie czy w pozostałych badaniach oceniano inne leki rozpatrywane w ramach BSC;
- "niektóre badania włączono do analizy, mimo iż nie podano wystarczających informacji na temat dawkowania TBZ, umożliwiających stwierdzenie, iż lek ten podawano zgodnie z ChPL Dystardis";

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w części badań pacjenci mogli stosować dawkę TBZ wielkości 150, a nawet 200 mg. Wielkość DDD dla TBZ wskazane przez WHO wynosi 100 mg, taką maksymalną dawkę dobową wskazują też wytyczne PTN 2017.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki przeglądu podzielono na wyniki dotycząca skuteczności eksperymentalnej oraz skuteczności praktycznej. Wyniki skuteczności eksperymentalnej obejmują wyniki dla porównania TBZ vs PLC (Kazamatsuri

1972, Kazamatsuri 1973, Jankovic 1982) oraz wyniki badań dla pojedynczych ramion TBZ (badania dwuramienne, z których wykorzystano dane tylko dla ramienia TBZ – Jankovic 1982, Asher 1981, Kazamatsuri 1972 i Kazamatsuri 1973, badania jednoramienne - Kertesz 2015, Ondo 1999).

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie. Przedstawiono wyniki tylko dla najdłuższego czasu obserwacji w badaniu.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność eksperymentalna TBZ vs PLC

Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

Częstość występowania ruchów dyskinetycznych

W badaniu Kazamatsuri 1972 w grupie TBZ w 6. tygodniu leczenia obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę w porównaniu z obserwacją dla 4 tygodnia w grupie PLC.

W badaniu Kazamatsuri 1973 w grupie TBZ w 18 tygodniu leczenia zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę w porównaniu z obserwacją dla 4 tygodnia w grupie PLC.

W 14 tygodniu terapii TBZ zaobserwowano niewielki wzrost częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę, jednak w tygodniu 18 zaobserwowano ponowne obniżenie w zakresie analizowanego punktu końcowego.

W obydwu badaniach po odstawieniu TBZ i czterotygodniowym stosowaniu PLC obserwowano ponowne zwiększenie częstości ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę – w badaniu Kazamatsuri 1972 do 26,1 ruchów/minutę, a w Kazamatsuri 1973 do 20,8 ruchów/minutę (dane nieprzedstawione w poniższej tabeli).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych / min

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	TBZ		PLC		MD, p**
			N	średnia*	N	średnia*	
Częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych /min	Kazamatsuri 1972	TBZ – 6. PLC – 4	20***	10,8	24	30,0	-19,2 p<0,005****
	Kazamatsuri 1973	TBZ – 18. PLC – 4	6	14,5	6	25,7	-11,2****

*w badaniu nie podano wartości odchylenia standardowego.

**w badaniach nie podano wartości 95% CI. W badaniu Kazamatsuri 1973 nie podano także wartości p.

***do badania włączono 24 pacjentów, ale w wyniku utraty z badania w 6 tygodniu stosowania TBZ populacja wynosiła 20 osób

****informacje o istotności statystycznej podano w publikacji

Skróty: TBZ – tetrabenazyna, PLC - placebo

Ocena ruchów mimowolnych

Ocena ruchów mimowolnych obejmowała ocenę kliniczną na podstawie 30-minutowej obserwacji pacjenta, według skali składającej się z 4 części dotyczących objawów obejmujących różne partie ciała: hiperkinezyje ustno-językowo- twarzowe, hiperkinezyje kończyn górnych, hiperkinezyje karku i tułowia, hiperkinezyje kończyn dolnych. Objawy oceniano od 0 do 4 punktów, w zależności od nasilenia:

0 – brak objawów; 1 – objawy o łagodnym nasileniu, trudne do zaobserwowania; 2 – objawy o umiarkowanym nasileniu, zdecydowanie widoczne jednakże nie wpływające na funkcjonowanie chorego; 3 – objawy o ciężkim nasileniu, wpływające na funkcjonowanie chorego; 4 – objawy o bardzo ciężkim nasileniu, powodujące niezdolność do pracy.

Pacjenci byli także nagrywani a oceny na podstawie nagrań wideo dokonywał zespół sześciorga neurologów, oceniając nasilenie ruchów mimowolnych od 0 do 10 punktów. Niższy wynik świadczył o większej skuteczności leczenia, przy czym nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

W publikacji wyniki oceny ruchów mimowolnych zostały przedstawione jedynie w formie wykresów i na tej podstawie wyznaczono SD. MD zostało obliczone przez analityków na podstawie oszacowania SD dokonanego przez wnioskodawcę, należy więc mieć na uwadze, że wnioskowanie na podstawie tych obliczeń ma bardzo ograniczony charakter.

Obliczenia własne Agencji wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie oceny klinicznej i oceny nagrań wideo w grupie TBZ niż w grupie PLC. Jednak, jak wskazał wnioskodawca w AKL, w publikacji podano jedynie, że w grupie chorych z dyskinezą późną uzyskano widoczne, jedne z korzystniejszych efektów terapeutycznych spośród wszystkich analizowanych w badaniu Jankovic 1982 wskazań, bez określenia istotności statystycznej zaobserwowanych zmian.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – ocena ruchów mimowolnych

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [mies.]	TBZ		PLC		MD (95% CI), p**
			N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	
Ocena ruchów mimowolnych – ocena kliniczna [pkt]	Jankovic 1982	1,4	4	11,73 (5,63)	4	35,01 (6,81)	-23,28 (-31,94; -14,62) p<0,001***
Ocena ruchów mimowolnych – ocena nagrań wideo [pkt]				11,96 (3,70)		31,08 (18,75)	

*średnia i SD zostały obliczone przez wnioskodawcę na podstawie wykresów zamieszczonych w badaniu.

**obliczenia własne Agencji

Częstość powracania objawów pozapiramidowych

Częstość powracania objawów pozapiramidowych oceniano na podstawie Pielęgniarskiej Skali Obserwacji Pacjentów na Oddziale (NOSIE-30, ang. *The Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation*).

NOISE-30 jest 30 elementową skalą służącą do oceny zachowania pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi na podstawie 72-godzinnej obserwacji pacjenta.

Skala składa się z 30 pytań ocenianych od 0 (brak objawów) do 4 punktów (najbardziej intensywne objawy). Łącznie można otrzymać od 0 do 208 punktów, im więcej punktów tym większa intensyfikacja objawów. W NOISE-30 oceniane są elementy pozytywne (kompetencje socjalne, zainteresowanie funkcjonowaniem społecznym, schludność) oraz negatywne (skłonność do rozdrażnienia, objawy psychozy, objawy ociężałości umysłowej). Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

W badaniach Kazamatsuri 1972 i Kazamatsuri 1973 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TBZ a PLC w najdłuższym czasie obserwacji w zakresie zmiany średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych w skali NOSIE-30. W badaniu Kazamatsuri 1973 obserwowano jedynie niewielką poprawę wraz z upływem czasu obserwacji. W badaniu Kazamatsuri 1972 w 6 tygodniu w grupie TBZ obserwowano nawet niewielkie pogorszenie wyników (3,43 w 4 tygodniu i 3,6 w 6 tygodniu).

W badaniu Kazamatsuri 1972 nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy TBZ i PLC w zakresie średniego wyniku uzyskanego w skali NOISE-30.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - częstość powracania objawów pozapiramidowych w skali NOISE-30

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	TBZ		PLC		MD** [liczba ruchów/min]
			N	średnia*	N	średnia*	
Zmiana średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali NOSIE-30***	Kazamatsuri 1972	TBZ – 6. PLC – 4	24	3,60	20	3,55	0,05***
	Kazamatsuri 1973	TBZ – 4. PLC – 18.	6	2,50	6	1,95	0,55
Zmiana średniego wyniku w skali NOSIE-30	Kazamatsuri 1972	TBZ – 4. PLC – 4	24	54,8	23	55,0	-0,20

*w badaniach nie przedstawiono danych, na podstawie których można by obliczyć 95%CI i p

**brak możliwości obliczenia przedziału ufności i istotności statystycznej

***w opinii Agencji zmiana średniej częstości powracania objawów pozapiramidowych, nie została wykonana w skali NOSIE-30, a skalą „bilan extrapyramidal”, o której sam wnioskodawca wspomina w rozdziale 3.7.2. AKL. Brak jednak dostępu do publikacji opisującej wspomnianą skalę w bibliografii badania Kazamatsuri 1972

****w publikacji podano informację o braku istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Skuteczność eksperymentalna – badania jednoramienne

Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

Odpowiedź na leczenie

W badaniach Kazamatsuri 1972 i Kazamatsuri 1973 odpowiedź na leczenie definiowano w sposób opisany poniżej:

- Całkowita poprawa – brak objawów
- Znaczna lub umiarkowana poprawa – redukcja objawów o 50-99%, w tym:
 - Znaczna poprawa - redukcja objawów o 75-99%
 - Umiarkowana poprawa – redukcja objawów o 50-74%
- Łagodna lub niewielka poprawa – redukcja objawów o 0-49%, w tym:
 - Łagodna poprawa – redukcja objawów o 25-49%
 - Niezadowalająca poprawa (redukcja objawów 0-24%)
- Pogorszenie.

W publikacjach Jankovic 1982, Ondo 1999 i Asher 1981 nie zdefiniowano sposobu oceny odpowiedzi na leczenie.

W badaniu Kazamatsuri 1972, Kazamatsuri 1973, Asher 1981 i Jankovic 1982 u wszystkich pacjentów nastąpiła różnego stopnia odpowiedź na leczenie. Także w badaniu Ondo 1999, o prawie 20-miesięcznym okresie obserwacji, u żadnego z pacjentów nie wystąpił brak odpowiedzi na leczenie ani pogorszenie objawów.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności - częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy*	Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N (%)
Poprawa ogółem	Jankovic 1982	ok. 7	4/4 (100,0)**
Całkowita poprawa	Kazamatsuri 1972	6	8/20 (40,0)
	Kazamatsuri 1973***	14	2/6 (33,3)
Znaczna lub umiarkowana poprawa	Kazamatsuri 1972	6	6/20 (30,0)
	Kazamatsuri 1973	14**	0/6 (0,0)
Znaczna poprawa	Asher 1981	ok. 3	4/10 (40,0)
	Kazamatsuri 1972	6	5/20 (25,0%)
	Ondo 1999	ok. 20	11/19 (57,9)
Umiarkowana poprawa	Kazamatsuri 1972	6	1/20 (5,0)
	Asher 1981	ok. 3	2/10 (20,0)
	Ondo 1999	ok. 20	6/19 (31,6)
Niewielka poprawa	Asher 1981	ok. 3	0/10 (0,0)
Łagodna lub niewielka poprawa	Kazamatsuri 1973	14	3/6 (50,0)
	Ondo 1999	ok. 20	2/19 (10,5)
Brak odpowiedzi na leczenie	Ondo 1999	ok. 20	0/19 (0,0)
Pogorszenie	Ondo 1999	ok. 20	0/19 (0,0)

*Wnioskodawca wyniki dla ramienia TBZ z badań Jankovic 1982, Kazamatsuri 1972, Kazamatsuri 1973 i Asher 1981 wykorzystał jako porównanie względem braku aktywnego leczenia – w opinii Agencji są to wyniki uzyskane w ramionach TBZ poszczególnych badań, a nie wyniki porównujące skuteczność TBZ z PLC.

**100% poprawę ogółem zaobserwowano zarówno dla oceny klinicznej jak i oceny nagrań wideo

**przedstawiono również wyniki dla 16 i 18 tygodnia, w których dawka TBZ była dwukrotnie większa (200 mg zamiast 100 mg) niż we wcześniejszym okresie badania, ale wyniki obserwowane w 16 i 18 tygodniu były identyczne jak w tygodniu 14.

Ocena odpowiedzi na leczenie w skali AIMS

Odpowiedź na leczenie w skali AIMS oceniano w badaniu Kertesz 2015 i Ondo 1999.

Skala pozwala na ocenę ruchów mimowolnych w 7 regionach: twarz, wargi i usta, szczęka, język, kończyny górne, kończyny dolne, szyja, barki i broda.

W obydwu badaniach użyto skali AIMS, przy czym zastosowana metodologia przeprowadzenia badania była nieco odmienna w obu publikacjach. W badaniu Kertesz 2015 skala AIMS składała się z 12 pytań. W 10 pytaniach dany objaw oceniano w zakresie od 0 do 4 (m.in. stan uzębienia, czy pacjent zdaje sobie sprawę z ruchów dyskinetycznych, ocena ruchów całego ciała, ocena ruchów języka) natomiast na pytanie 11 i 12 udzielano odpowiedzi TAK/NIE (pytania dotyczące obserwacji chodu i ruchów ciała). Z kolei w badaniu Ondo 1999 ocena w skali AIMS wykonywana była na podstawie nagrań wideo przed oraz po terapii TBZ. Chorych obserwowano podczas siedzenia (pełna sylwetka, zbliżenie twarzy), podczas rozmowy, z ramionami wyciągniętymi do przodu oraz podczas chodu. Osobno oceniano ruchy mimowolne i dokonywano oceny ogólnej.

Wynik w skali AIMS <5 pkt świadczy o łagodnej postaci dyskinezy, wyniki 6-12 pkt o umiarkowanej, a >13 o ciężkiej postaci dyskinezy. Niższy wynik w skali AIMS świadczy zatem o większej skuteczności leczenia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

W badaniu Kertesz 2015 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikiem początkowym a wynikiem końcowym w ocenie odpowiedzi na leczenie w skali AIMS. Obserwowane wyniki wskazują, że mimo niewielkiej poprawy wyniku, u pacjentów nadal występowała ciężka postać dyskinezy.

W badaniu Ondo 1999 zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku końcowego w stosunku do wyniku początkowego w zakresie oceny ruchów mimowolnych oraz w zakresie oceny ogólnej w skali AIMS. W ocenie ruchów mimowolnych zaobserwowano redukcję nasilenia objawów z ciężkiej postaci dyskinezy do postaci umiarkowanej, a w ocenie ogólnej z postaci umiarkowanej do łagodnej

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - ocena odpowiedzi na leczenie w skali AIMS

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [mies.]	TBZ		MD (95% CI), p*
			Wynik początkowy średnia (SD)	Wynik końcowy średnia (SD)	
Zmiana wyniku w skali AIMS	Kertesz 2015 N=9	1,4	16,1 (7,8)	13,3 (6,6)	2,8 (-4,8; 10,4) p=0,411
Zmiana wyniku względem wartości początkowej – ocena ruchów mimowolnych w skali AIMS	Ondo 1999 N=19	4,7	17,9 (4,4)	8,2 (5,3)	9,7 (6,6; 12,8) p<0,001
Zmiana wyniku względem wartości początkowej – ocena ogólna w skali AIMS			9,1 (1,5)	3,6 (1,5)	5,5 (4,55; 6,45) p<0,001

*95% CI jest obliczeniem własnym Agencji

Stopień nasilenia objawów drżenia późnego w skali oceny drżenia (ang. *Tremor Scale*, TS)

W badaniu Kertesz 2015 nasilenie objawów drżenia późnego oceniano w przy pomocy skali TS przed rozpoczęciem badania oraz na koniec badania. W skali tej można uzyskać od 0 do 4 punktów, gdzie:

- 0 – brak objawów (brak drżenia lub nieprawidłowości w pisaniu);
- 1 – łagodne, nieczęste objawy (łagodne drżenie, pisanie i rysowanie spirali utrudnione w niewielkim stopniu);
- 2 – umiarkowane, uciążliwe dla większości chorych (pisanie i rysowanie spirali umiarkowanie utrudnione);
- 3 – ostre (pisanie i rysowanie spirali znacząco utrudnione, utrudnione wykonywanie codziennych aktywności, np. spożywanie napojów);
- 4 – znaczne (wpływające na większość codziennych aktywności).

Niższy wynik w skali świadczy o większej skuteczności leczenia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikiem wyjściowym stopnia nasilenia objawów drżenia późnego w skali oceny drżenia, a wynikiem na koniec badania.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – stopień nasilenia objawów drżenia późnego w skali TS

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [mies.]	TBZ		MD (95% CI), p*
			Wynik początkowy średnia (SD)	Wynik końcowy średnia (SD)	
Stopień nasilenia objawów drżenia późnego w skali TS	Kertesz 2015 N=9	1,4	2,8 (0,8)	2,3 (0,9)	0,5 (-0,29; 1,29) p=0,213

*95% CI jest obliczeniem własnym Agencji

Skuteczność praktyczna

Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

Odpowiedź na leczenie

Zarówno w badaniu Kang 1986, jak i Burke 1982, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi TBZ lub leki stosowane w ramach BSC.

W badaniach Kang 1986 i Burke 1982 nie zdefiniowano odpowiedzi na leczenie.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [mies.]	n/N (%)		OR (95% CI),p
			TBZ	BSC	
Odpowiedź na leczenie	Kang 1986*	b.d.	3/7 (42,9)	1/4(25,0)**	2,25 (0,15; 33,39) p=0,558***
	Burke 1982*	TBZ – 39,6 BSC – 40,8	8/11 (72,7)	1/3 (33,3)****	5,33 (0,34; 82,83) p=0,232^

Skróty: TBZ – tetrabenazyna, BSC – (ang. *best supportive care*) najlepsze leczenie wspomagające, b.d. – brak danych

*pacjenci z dystonią późną

**w ramach BSC stosowano klonazepam, amantadynę i kwas walproinowy

***porównanie stosowania TBZ w monoterapii lub BSC

**** w ramach BSC stosowano klonazepam, kwas walproinowy, amantadynę i/lub biperiden

^porównanie stosowania TBZ lub BSC

W badaniach Jankovic 1988 oraz Jankovic 1997 wyniki przedstawiono w zależności od rozpoznania u pacjenta dyskinezy późnej lub dystonii późnej. Z kolei w badaniu Kenney 2007 populację stanowili jedynie pacjenci z dyskinezą późną.

Stopień odpowiedzi na leczenie zdefiniowano w postaci 5-stopniowej skali (tabela poniżej).

Tabela 19. Wyjaśnienie stopni odpowiedzi na leczenie w badaniach Jankovic 1988, Jankovic 1997 i Kenney 2007

Stopień	Nasilenie objawów
1	znaczna redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, doskonała poprawa w funkcjonowaniu
2	umiarkowana redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, bardzo dobra poprawa w funkcjonowaniu
3	umiarkowana poprawa w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, łagodna poprawa w funkcjonowaniu lub brak poprawy
4	niewielka redukcja lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu
5	pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu

W badaniu Jankovic 1988 u zdecydowanej większości pacjentów zarówno w podgrupie z dyskinezą późną jak i z dystonią późną po zastosowaniu TBZ obserwowano redukcję nasilenia objawów w stopniu od 1 do 4. Zarówno w badaniu Jankovic 1988, jak i Jankovic 1997 tylko u 1 pacjenta w grupie dyskinezy późnej

(i u żadnego pacjenta w grupie dystonii późnej) wystąpiło pogorszenie objawów chorobowych. Również w badaniu Kenney 2007 u większości pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie stopnia 1-4, jednak pogorszenie nasilenia objawów zaobserwowano u 6 ze 149 chorych (4%).

Dokładne dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – częstość odpowiedzi na leczenie (Jankovic 1988, Jankovic 1997, Kenney 2007)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TBZ	
				Wynik początkowy n/N(%)	Wynik końcowy n/N(%)
Częstość odpowiedzi na leczenie stopnia 1	Jankovic 1988	Dyskineza późna	21,1	b/d/44	6/44 (13,6)
		Dystonia późna	15,7	b/d/15	0/15 (0,0)
	Jankovic 1997	Dyskineza późna	35,41	83/93 (89,2)	79/93 (84,9)
		Dystonia późna	32,19	66/82 (80,5)	60/82 (73,2)
	Kenney 2007	Dyskineza późna	30	98/149 (65,8)^	106/149 (71,1)^
Częstość odpowiedzi na leczenie stopnia 2	Jankovic 1988	Dyskineza późna	21,1	b/d/44	25/44 (56,8)
		Dystonia późna	15,7	b/d/15	8/15 (53,3)
	Jankovic 1997	Dyskineza późna	35,41	4/93 (4,3)	7/93 (7,5)
		Dystonia późna	32,19	6/82 (7,3)	8/82 (9,8)
	Kenney 2007	Dyskineza późna	30	26/149 (17,4)^	22/149 (14,8)^
Częstość odpowiedzi na leczenie stopnia 3	Jankovic 1988	Dyskineza późna	21,1	b/d/44	11/44 (25,0)
		Dystonia późna	15,7	b/d/15	6/15 (40,0)
	Jankovic 1997	Dyskineza późna	35,41	2/93 (2,2)	1/93 (1,1)
		Dystonia późna	32,19	7/82 (8,5)	7/82 (8,5)
	Kenney 2007	Dyskineza późna	30	10/149 (6,7)^	8/149 (5,4)^
Częstość odpowiedzi na leczenie stopnia 4	Jankovic 1988	Dyskineza późna	21,1	b/d/44	1/44 (2,3)
		Dystonia późna	15,7	b/d/15	1/15 (6,7)
	Jankovic 1997	Dyskineza późna	35,41	4/93 (4,3)	5/93 (5,4)
		Dystonia późna	32,19	3/82 (3,7)	7/82 (8,5)
	Kenney 2007	Dyskineza późna	30	8/149 (5,4)^	7/149 (4,7)^
Częstość odpowiedzi na leczenie stopnia 5	Jankovic 1988	Dyskineza późna	21,1	b/d/44	1/44 (2,3)
		Dystonia późna	15,7	b/d/15	0/15 (0,0)
	Jankovic 1997	Dyskineza późna	35,41	0/93 (0,0)	1/93 (1,1)
		Dystonia późna	32,19	0/82 (0,0)	0/82 (0,0)
	Kenney 2007	Dyskineza późna	30	7/149 (4,7)^	6/149 (4,0)^

Także w badaniach Burke 1982 i, Burke 1989 u wszystkich pacjentów obserwowano pewnego stopnia poprawę odpowiedzi na leczenie TBZ.

Jedynie w badaniu Miguel 2017 8 z 35 pacjentów (22,9%) nie odpowiedziało na leczenie TBZ. W żadnym z badań nie raportowano pogorszenia objawów.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – częstość odpowiedzi na leczenie (Burke 1982, Burke 1989, Miguel 2017)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TBZ
				n/N (%)
Poprawa ogółem	Burke 1982	Dystonia późna	39,6	13/19 (68,4)
	Burke 1989	Akatyzja późna	27,6	7/12 (58,3)
	Miguel 2017	Dyskineza późna	40	27/35 (77,1)
Całkowita poprawa (brak objawów)	Burke 1982	Dystonia późna	39,6	0/19 (0,0)
	Burke 1989	Akatyzja późna	27,6	3/12 (25,0)
	Miguel 2017	Dyskineza późna	40	3/35 (8,6)
Częściowa poprawa	Miguel 2017	Dyskineza późna	40	24/35 (68,6)
Znaczna poprawa	Burke 1989	Akatyzja późna	27,6	3/12 (25,0)
Znacząca długotrwała poprawa	Burke 1982	Dystonia późna	39,6	1/19 (5,3)
Łagodna poprawa	Burke 1989	Akatyzja późna	27,6	1/12 (8,3)
Brak odpowiedzi na leczenie	Miguel 2017	Dyskineza późna	40	8/35 (22,9)*
Pogorszenie	Miguel 2017	Dyskineza późna	40	0/35 (0,0)

Średnia odpowiedź na leczenie

W badaniu Stacy 1993 odpowiedź na leczenie oceniano w kategoriach zmniejszenia nasilenia objawów oraz funkcjonowania na podstawie 5-punktowej skali:

- 0 – brak poprawy;
- 1 – łagodna zmniejszenie nasilenia oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych;
- 2 – umiarkowane zmniejszenie nasilenia oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych, nie wpływające na funkcjonowanie chorego;
- 3 – umiarkowane zmniejszenie nasilenia oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych, z umiarkowanym wpływem na funkcjonowanie chorego;
- 4 – znaczące zmniejszenie nasilenia oraz częstotliwości występowania nieprawidłowych ruchów motorycznych.

Z kolei w badaniu Jankovic 1988 odpowiedź oceniano również zgodnie z 5 stopniową skalą:

- 1 – znaczna redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, doskonała poprawa w funkcjonowaniu;
- 2 – umiarkowana redukcja nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, bardzo dobra poprawa w funkcjonowaniu;
- 3 – umiarkowana poprawa w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych, łagodna poprawa w funkcjonowaniu lub brak poprawy;
- 4 – niewielka redukcja lub brak redukcji w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych lub brak poprawy w funkcjonowaniu;

- 5 – pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu.

W obydwu badaniach obserwowano umiarkowaną średnią odpowiedź na leczenie TBZ.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej - średnia odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TBZ	
				Średnia (95% CI)	N
Średnia odpowiedzi na leczenie	Jankovic 1988	Dyskineza późna	21,1	2,3 (1;4)	44
		Dystonia późna	15,7	2,6 (2; 4)	15
	Stacy 1993	Dyskineza późna	30,3*	3,3 (2,3; 4,3)***	100
			25,6**		

*czas trwania obserwacji u chorych ze współwystępującą stereotypią

**czas obserwacji pacjentów z towarzyszącą dystonią

***przedział ufności jest obliczeniem własne Agencji

Odpowiedź na leczenie w skali oceny globalnych zmian w ocenie badacza (CGIC)

W badaniu Paleacu 2004 ocenę odpowiedzi na leczenie oceniano w skali CGIC, w której definicję odpowiedzi na leczenie opisano poniżej:

- -3 – znaczne pogorszenie;
- -2 – umiarkowane pogorszenie;
- -1 – łagodne pogorszenie;
- 0 – brak zmian;
- 1 – łagodna poprawa;
- 2 – umiarkowana poprawa;
- 3 – znaczna poprawa

Poprawę stanu klinicznego po 22 miesiącach raportowano u większości (70,6%) chorych z dyskinezą późną. Brak odpowiedzi zaobserwowano u 4 z 17 chorych (23,5%). Łagodne pogorszenie objawów wystąpiło u 1 z 17 osób (5,9%).

Możliwość odstawienia terapii TBZ

W badaniu Burke 1989 jako punkt końcowy przyjęto możliwość odstawienia terapii tetrabenazyną. Założono, że terapia TBZ może być zakończona jeśli zaobserwowano osiągnięcie efektu terapeutycznego.

U żadnego pacjenta nie uznano za możliwe ostawienia TBZ po ok. 28 miesiącach obserwacji.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

Nie odnotowano zgonów.

Działania i zdarzenia niepożądane

W badaniu Miguel 2016 działania niepożądane ogółem zaobserwowano u 21 z 30 pacjentów (60%).

Głównie raportowano:

- Zaburzenia układu nerwowego:
 - Parkinsonizm – u 14 z 35 pacjentów
- Zaburzenia psychiczne:
 - Akatyzja – u 1 z 35 pacjentów
 - Senność – u 1 z 35 pacjentów
 - Splątanie – u 1 z 35 pacjentów
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- o Wysypka – u 1 z 35 pacjentów

Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem w badaniu Stacy 1993 raportowano u 43 ze 100 pacjentów. W badaniu tym najczęściej raportowano parkinsonizm (u 36 ze 100 chorych). Depresję, dysfagię, halucynacje i senność raportowano u 9 ze 100 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach Kertesz 2015 i Kang 1986 raportowano u ponad 40% pacjentów (odpowiednio 4 z 9 chorych i 9 z 21). Z kolei w badaniu Jankovic 1982 zdarzenia te wystąpiły u 75% osób (3 z 4 pacjentów). W badaniach Jankovic 1997 i Kazamatsuri 1973 u żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. Spośród zdarzeń niepożądanych występowały głównie zaburzenia:

- psychiczne (depresja, spowolnienie ostra atakyzja),
- układu nerwowego (parkinsonizm, zawroty głowy, atrofia mózgu, sedacja pogorszenie drżenia ślinotok, chwiejność chodu, jednostronne drżenie mięśni nóg, ostre reakcje dystoniczne),
- układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (przydech)
- żołądka i jelit (ślinotok, wymioty)
- ogólne (letarg)

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania i zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	TBZ
			n/N (%)
Działania niepożądane ogółem	Miguel 2017	40	21/35 (60)
Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem	Stacy 1993	30,3 25,6*	43/100 (43,0)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Kertesz 2015	1,4	4/9 (44,4)
	Jankovic 1982	ok. 1,4	3/4 (75,0)
	Kang 1986	b.d.	9/21 (42,9)
	Jankovic 1997	32,19	0/93 (0,0)
		35,41**	0/82 (0,0)
Kazamatsuri 1973	4,2	0/6 (0,0)	

*okres obserwacji 30,3 miesiąca dotyczył pacjentów z dyskinezą późną i współwystępującą stereotypią, a 25,6 miesiąca z towarzyszącą dystonią

**pacjenci z dystonią późną

Skróty: TBZ – tetrabenazyna, b.d. – brak danych

Występowanie depresji w geriatrycznej skali oceny depresji (GDS)

W badaniu Kertesz 2015 objawy depresji na koniec badania oceniano za pomocą skróconej skali GDS składającej się z 15 pytań. W kwestionariuszu pacjent odpowiada tak lub nie na pytania dotyczące objawów depresji (np. o satysfakcję z życia, odczuwanie szczęścia lub poziom energii).

W badaniu można uzyskać maksymalnie 15 punktów, wyższy wynik w skali świadczy o silniejszych objawach depresji. Wynik 0-5 oznacza brak depresji. Wynik >5 sugeruje występowanie depresji.

Średni wynik końcowy po 1,4 miesiąca obserwacji wskazuje na występowanie depresji w grupie TBZ.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – występowanie depresji w skali GDS

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [mies.]	TBZ N=9		MD (95% CI), p
			Wynik początkowy średnia (SD)	Wynik końcowy średnia (SD)	
Występowanie depresji w skali GDS	Kertesz 2015	1,4	b.d.	5,2 (4,9)	b.d.

Skróty: TBZ – tetrabenazyna, b.d. – brak danych

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Dystardis:

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych (bardzo często, $\geq 1/10$ pacjentów) przy stosowaniu leku Dystardis należą zaburzenia psychiczne (depresja) i zaburzenia układu nerwowego (senność i objawy podobne do objawów choroby Parkinsona).

Do często spotykanych (często, $\geq 1/100$ do $<1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu leku Dystardis należą: zaburzenia psychiczne (lęk, bezsenność, splątanie), zaburzenia naczyniowe (hipotensja) oraz zaburzenia żołądka i jelit (utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka i zaparcia).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Dystardis:

Dawkę tetrabenazyny należy dostosowywać w ciągu pierwszych kilku tygodni, aby ustalić optymalną dawkę dla pacjenta (poprawiającą stan zdrowia, ale również dobrze tolerowaną). Tetrabenazyna powoduje zmniejszenie stężenia monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym, co może powodować objawy pozapiramidowe i teoretycznie dyskinezy późne.

Tetrabenazyna może wywoływać objawy parkinsonizmu lub powodować zaostrzenie objawów związanych z tą chorobą. W przypadku pojawienia się choroby Parkinsona podczas terapii tetrabenazyną należy najpierw zmniejszyć dawkę, a nawet rozważyć przerwanie stosowania leku.

Sedacja jest bardzo częstym działaniem niepożądanym tetrabenazyny. Pacjenci powinni zachować ostrożność do momentu ustalenia dawki podtrzymującej tetrabenazyny i wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy, zanim podejmą się zadań wymagających czujności, takich jak prowadzenie pojazdów.

Złośliwy zespół neuroleptyczny - rzadkie powikłanie leczenia tetrabenazyną, występuje najczęściej na początku leczenia, w odpowiedzi na zmiany dawki albo po długotrwałej terapii. Głównymi objawami tego stanu są zaburzenia psychiczne, sztywność, hipertermia, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (nadmierne pocenie się i wahania ciśnienia krwi) oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku podejrzenia wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego należy natychmiast przerwać stosowanie tetrabenazyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Tetrabenazyna może wywoływać lub nasilać objawy depresji. Opisywano również przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących tetrabenazynę. Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych. Ponadto należy poinformować pacjentów oraz ich opiekunów o istniejącym ryzyku i pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niepokojących objawów lekarzowi prowadzącemu. W przypadku pojawienia się depresji lub myśli samobójczych należy ograniczyć dawkę tetrabenazyny i rozpocząć leczenie lekiem przeciwdepresyjnym.

Tetrabenazyna w dawkach terapeutycznych może wywoływać hipotensję ortostatyczną. Należy to wziąć pod uwagę, stosując tetrabenazynę u pacjentów, którzy mogą być podatni na hipotensję lub jej skutki. U pacjentów chorych na hipotensję należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych przy przyjmowaniu pozycji stojącej.

Nie ma wystarczających danych odnośnie stosowania tetrabenazyny u kobiet w ciąży (brak informacji na temat ryzyka stosowania). W związku z tym, tetrabenazyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że nie jest dostępne inne leczenie.

Tetrabenazyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią. W razie konieczności leczenia tetrabenazyną należy zaprzestać karmienia piersią.

Badania tetrabenazyny na zwierzętach nie wykazały jej wpływu na ciążę lub przeżywalność płodu. Cykl miesięczny samic ulegał wydłużeniu. Obserwowano również opóźnione wystąpienia okresu płodności.

FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wnioskodawca odnalazł informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa preparatu Xenazine (tetrabenazyna) zarejestrowanego w leczeniu osób z chorobą Huntingtona, datowane na sierpień 2013.

Tetrabenazyna została zatwierdzona przez FDA w 2008 roku. Dla zachowania pewności, że korzyści przewyższają ryzyko wiążące się ze stosowaniem tego leku, utworzona została strategia oceny i minimalizacji ryzyka (REMS, ang. *risk evaluation and mitigation strategy*). REMS powstała w celu informowania pracowników

służby zdrowia o ryzyku wiążącym się ze stosowaniem TBZ. Zapisy REMS zaktualizowano ostatnio w 2013 roku.

Podwyższone ryzyko związane ze stosowaniem TBZ stwierdzono w odniesieniu do występowania przypadków depresji i prób samobójczych, właściwym dostosowywaniem dawki i dawkowaniem oraz interakcjami z silnymi inhibitorami CYP2D6. W ramach minimalizacji ryzyka wprowadzono plan komunikacji (m.in. spotkania ze specjalistami, rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych) oraz harmonogram oceny leku (kolejne oceny powinny zostać przeprowadzone po 1,5 roku, 3, 4, 6 i 7 latach od momentu dopuszczenia do obrotu).

Do głównych ostrzeżeń przy stosowaniu tetrabenazyny zalicza się przede wszystkim depresję i próby samobójcze. Dlatego, podczas leczenia należy rozważyć czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przewyższa korzyści kliniczne związane z kontrolą ruchów mimowolnych. Dodatkowo, należy monitorować chorego oraz zachować ostrożność przy leczeniu pod kątem wystąpienia lub nasilenia objawów depresji, myśli lub zachowań samobójczych. Chory i jego opiekunowie powinni być poinformowani o występującym ryzyku oraz pouczeni o zgłaszaniu istotnych zmian w zachowaniu do lekarza prowadzącego.

Dawkowanie powinno być zindywidualizowane i należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki leku, szczególnie monitorując chorego pod kątem wystąpienia opisanych wyżej działań niepożądanych.

W ramach ostrożności:

- należy zakończyć leczenie tetrabenazyną w przypadku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego;
- należy zredukować dawkę leku lub zakończyć leczenie jeśli wystąpią: niepokój, pobudzenie, akatyzya lub parkinsonizm;
- alkohol lub inne środki uspokajające mogą nasilać senność i sedację;
- sedacja lub senność mogą ograniczać możliwość prowadzenia pojazdów lub obsługi złożonych maszyn;
- należy monitorować chorego pod kątem wystąpienia dysfagii i zapalenia płuc;
- należy zakończyć leczenie tetrabenazyną jeśli po zastosowaniu razem z lekami redukującymi lub antagonistycznymi dopaminę wystąpi nasilenie objawów pozapiramidowych.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania TBZ są: sedacja/senność, zmęczenie, bezsenność, depresja, akatyzya, lęk i nudności.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla tetrabenazyny.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla tetrabenazyny.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu tetrabenazyny z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz zaburzenia układu nerwowego.

Tabela 25. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu tetrabenazyny wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	3012
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1906
Zaburzenia układu nerwowego	1725
Zaburzenia psychiczne	1551
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	645
Procedury chirurgiczne i medyczne	410
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	387
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	347
Infekcje	319
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	205

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Funkcjonowanie społeczne	200
Choroby serca	152
Choroby oczu	112
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	111
Zaburzenia naczyniowe	107
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	95
Problemy z produktem	55
Zaburzenia ucha i błędnika	31
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30
Zaburzenia systemu immunologicznego	28
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	27
Zaburzenia układu rozrodczego	23
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Zaburzenia ciąży	2

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>, data dostępu 18.01.2018 r.

[Redacted text block containing multiple paragraphs and a bulleted list, all obscured by yellow bars.]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

4.3. Komentarz Agencji

Celem AKL było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TBZ z brakiem leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC). Należy zwrócić uwagę, że substancje uwzględnione przez wnioskodawcę jako BSC jedynie częściowo pokrywają się z opinią otrzymaną przez Agencję od eksperta i odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (PTN 2017 i AAN 2013). Wytyczne kliniczne jako BSC wskazują klonazepam i amantadynę, przy czym warto zwrócić uwagę na fakt, że rekomendacja AAN 2013 do stosowania TBZ w leczeniu dyskinezy późnej ma taką samą siłę, jak stosowanie amantadyny i słabszą niż leczenie klonazepamem. Opierając się na sile zaleceń stosowania poszczególnych opcji w leczeniu dyskinez późnych, TBZ również można zakwalifikować do grupy BSC. Należy mieć jednak na uwadze, że klonazepam i amantadyna nie są w Polsce zarejestrowane w leczeniu dyskinezy późnej, niemniej z analizy wnioskodawcy wynika, że substancje te są stosowane u pacjentów z ocenianym wskazaniem.

Porównanie TBZ vs BSC przedstawiono jedynie w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w dwóch badaniach obserwacyjnych o niewielkiej populacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi monoterapię TBZ lub BSC, chociaż pod względem odsetka pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie TBZ dominowała nad BSC. Należy jednak podkreślić, że liczebność populacji w obydwu badaniach była bardzo mała. Brak różnic pomiędzy TBZ i BSC jest szczególnie istotny w kontekście analizy ekonomicznej, w której przyjęto skuteczność BSC taką samą jak dla PLC, a nie porównywalną między TBZ i BSC.

Na podstawie badania eksperymentalnych typu cross-over przeprowadzenie porównania TBZ vs PLC było możliwe tylko dla trzech punktów końcowych. Były to częstość występowania ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę, ocena ruchów mimowolnych i częstość powracania objawów pozapiramidowych. Dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w analizie, w tym dla punktów związanych z analizą bezpieczeństwa, przedstawiono wyniki jedynie dla TBZ. Spośród wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie TBZ zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie niż w grupie PLC częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę oraz istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie oceny ruchów mimowolnych. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy TBZ i PLC w średnim wyniku uzyskanym w skali NOSIE-30, służącej do oceny zachowania pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi na podstawie 72-godzinnej obserwacji pacjenta.

W zakresie odpowiedzi na leczenie na podstawie wyników pojedynczych ramion TBZ w badaniach eksperymentalnych typu cross-over można wnioskować, że u wszystkich pacjentów stosujących TBZ wystąpiła co najmniej łagodna lub niewielka poprawa odpowiedzi na leczenie. U żadnego z pacjentów nie raportowano braku odpowiedzi lub pogorszenia.

Odpowiedź na leczenie oceniano także we włączonych badaniach eksperymentalnych jednoramiennych - odpowiedź na leczenie była w nich oceniana w skali AIMS. W badaniu Kertesz 2015 nie zaobserwowano

istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikiem początkowym a wynikiem końcowym uzyskanym we wspomnianej skali. Z kolei w badaniu Ondo 1999 zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku końcowego w stosunku do wyniku początkowego w zakresie oceny ruchów mimowolnych oraz w zakresie oceny ogólnej w skali AIMS. Należy zwrócić uwagę, że różnice w odpowiedzi na leczenie w obu badaniach mogą wynikać z czasu obserwacji – w badaniu z dłuższym czasem obserwacji zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odpowiedzi.

W jednoramiennym badaniu Kertesz 2015 nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikiem wyjściowym stopnia nasilenia objawów drżenia późnego w skali oceny drżenia, a wynikiem na koniec badania.

W badaniach skuteczności praktycznej głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie. Wyniki tych badań, podobnie jak wyniki z ramion TBZ badań eksperymentalnych, wskazują na skuteczność TBZ – u większości pacjentów obserwowano różnego stopnia poprawę odpowiedzi na leczenie. Należy zwrócić uwagę na długi czas obserwacji we włączonych badaniach skuteczności praktycznej – było to od ok. 16 nawet do ok. 42 miesięcy.

W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów. Spośród działań niepożądanych głównie raportowano parkinsonizm, akatyzię, senność, splątanie i wysypkę. Parkinsonizm był także najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym najprawdopodobniej związanym z leczeniem. Zwraca się także na bardzo częste raportowanie depresji i zaburzeń układu nerwowego (na podstawie ChPL), na co zwrócono uwagę także w raporcie FDA i PSUR.

Istotne ograniczenie analizy stanowi fakt, że w zakresie analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie wyniki dla stosowania TBZ. Nie przedstawiono porównania bezpieczeństwa stosowania TBZ z lekami stosowanymi w ramach BSC. Wg ChPL preparatów klonazepamu najczęściej występujące działania niepożądane to zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia psychiczne (bezsenna, nadpobudliwość i agresja, zaburzenia snu), zaburzenia układu nerwowego (senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy), zaburzenia widzenia, bradykardia, zaburzenia żołądka i jelit, czy zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki. Z kolei wg ChPL amantadyny do często występujących działań niepożądanych należą – zaburzenia psychiczne (lęk, zaburzenia snu, pobudzenie ruchowe i psychiczne, omamy, depresja), zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy, ataksja, niewyraźna mowa, utrata koncentracji), kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia widzenia, bóle mięśni oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych.

Analizy zwracają uwagę na duże ograniczenia metodologiczne większości publikacji włączonych do AKL. Większość badań pochodziła z lat 70./80. i została oceniona jako badania niskiej jakości. Standardy postępowania, oceny, a także opieki w latach, w których przeprowadzono badania mogą różnić się od obecnych, w związku z czym porównywanie wyników z badań z lat 70/80-tych do wyników nowszych jest ograniczone. Dodatkowo brak jest nowych badań, w szczególności badań randomizowanych, na podstawie których można by wnioskować o skuteczności TBZ w porównaniu z PLC lub BSC (spośród włączonych do AKL badań w ciągu ostatnich 5 lat opublikowano jedynie badanie obserwacyjne Miguel 2017 i badanie jednoramienne Kertesz 2015).

Należy podkreślić słabą jakość badań eksperymentalnych włączonych do AKL – we wszystkich badaniach opisanych jako RCT niejasne było ryzyko błędu w zakresie metody randomizacji, niepewna była także kompletność danych na temat wyników. Szczególnie istotny jest także fakt, że liczebności populacji pacjentów w badaniach włączonych do AKL były niewielkie, w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie o większej skuteczności TBZ nad PLC lub BSC jest zdecydowanie ograniczone – zwłaszcza dla porównania TBZ vs BSC, w którym populacje w grupach TBZ i BSC obejmowały jedynie kilkoro pacjentów.

Dodatkowo, w części badań pacjenci mogli stosować dawkę TBZ wielkości 150, a nawet 200 mg. Wielkość DDD dla TBZ wskazane przez WHO wynosi 100 mg, taką maksymalną dawkę dobową wskazują też wytyczne PTN 2017. Jednak zgodnie z ChPL preparatu Dystardis maksymalna dawka leku może wynosić 200 mg, ale dawka ta dotyczy wskazania płasawica Huntingtona, a dla dyskinezy późnej maksymalna dawka dobową nie została określona w charakterystyce produktu.

Ograniczenie analizy stanowi również sposób przedstawienia wyników w części badań uniemożliwiający weryfikację obliczeń, a także fakt, że w badaniach włączonych do AKL nie oceniano punktów końcowych związanych z oceną jakości życia. Nie odnaleziono również informacji o tym, jakie zmiany należy uznać za istotne klinicznie w poszczególnych skalach używanych w badaniach.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania tetrabenazyny w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką dyskinezą późną (ang. tardive dyskinesia, TD).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. tetrabenazynę (TBZ) porównano z obecną praktyką kliniczną, jaką jest brak aktywnego leczenia z możliwością zastosowania leczenia wspomagającego (ang. best supportive care, BSC). Do preparatów BSC, po analizie wytycznych klinicznych oraz na podstawie opinii eksperta, wnioskodawca zaliczył następujące leki: amantadynę, biperiden, buspiron, gabapentynę, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol i trazodon.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 25-letni horyzont czasowy, który odpowiada horyzontowi dożywnotniemu.

Dyskontowanie

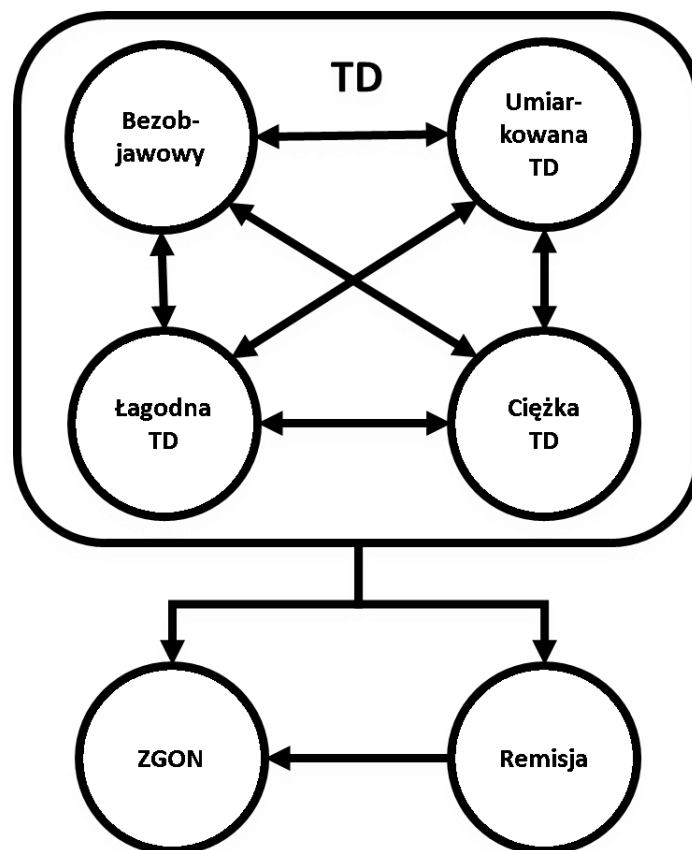
Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

W AE wnioskodawca wykorzystał model Markowa, opracowany na okres 100 3-miesięcznych cykli. Model umożliwia symulację przejścia pacjenta pomiędzy 3 stanami: choroby (dyskinezy późnej), remisji oraz zgonu. Stan dyskinezy dodatkowo dzieli się na 4 podstany zależne od stopnia nasilenia choroby tj. na: TD ciężką, TD umiarkowaną, TD łagodną oraz stan bezobjawowy. Zmiany stanów zdrowia odbywają się w cyklach kwartalnych i są związane z nasileniem objawów chorobowych.

Prawdopodobieństwa trafienia pacjenta do któregoś ze stanów zależy od czynników takich jak: stan zdrowotny w jakim znajduje się dany pacjent, czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby czy też stosowanej technologii medycznej. Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 1. Struktura modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację wnioskowaną stanowią osoby dorosłe z umiarkowaną lub ciężką postacią dyskinezy późnej, jeżeli:

- choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych (LPP),
- nie jest możliwe przerwanie leczenia LPP,
- choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki LPP lub zmiany leczenia na atypowe LPP.

Ze względu na fakt, iż podeszły wiek jest najczęściej wskazywanym przez badaczy czynnikiem ryzyka rozwoju TD, średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia modelowania przyjęto na poziomie 55 lat (na podstawie badania Kazamatsuri 1982). Ponieważ wiele badań wskazuje również na częstsze występowanie choroby u kobiet, wnioskodawca przyjął w modelowej populacji docelowej stosunek kobiet do mężczyzn na poziomie 1,7:1.

Skuteczność kliniczna

Rozkład pacjentów w poszczególnych podstanach TD wyznaczono w zależności od przewidywanego wyniku na skali AIMS. Skala AIMS jest kwestionariuszem zawierającym 12 pytań ocenianych od 0 pkt (brak objawów) do 4 pkt (ciężkie nasilenie). Łączny wynik powyżej 13 pkt oznacza dyskinezę ciężką, od 6 do 13 pkt - dyskinezę umiarkowaną, poniżej 6 pkt - dyskinezę łagodną a poniżej 3 pkt - stan bezobjawowy.

Wyniki skali AIMS w pierwszym cyklu modelu oraz w kolejnych cyklach w ramieniu TBZ przyjęto na podstawie badania jednoramiennego Ondo 1999, uwzględnionego w AKL, natomiast w ramieniu BSC wynik AIMS przyjęto na podstawie badań Burke 1982 i Kang 1986, przy założeniu, że nie ulega zmianie w kolejnych cyklach. Następnie oszacowano prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy poszczególnymi podstanami przy założeniu, że wynik w skali AIMS pochodzi z rozkładu normalnego.

Dodatkowo, korzystając z wyników badania Tarsy 2006, uwzględniono w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia samoistnej remisji (0,6%/cykl). Prawdopodobieństwo to jest stałe w czasie i niezależne od zastosowanej interwencji.

Przyjęto również prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia TBZ z powodu braku skuteczności lub z powodu nietolerancji TBZ. Wg ChPL leku Dystardis należy przerwać leczenie tetrabenazyną w razie braku korzyści dla pacjenta. W modelu wnioskodawca przyjął założenie, że wszyscy pacjenci, którzy pozostają w stanie ciężkiej TD po drugim cyklu, przerywają leczenie TBZ i rozpoczynają leczenie BSC. Szacując prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, wnioskodawca skupił się na dwóch najczęściej występujących w badaniach: parkinsonizmie i depresji. W przypadku wystąpienia parkinsonizmu prawdopodobieństwo dyskontynuacji oszacowano na 50%, a w przypadku wystąpienia depresji na 33%. W przypadku wystąpienia obu działań niepożądanych jednocześnie przyjęto 100% prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie publikacji Dean 2009, Torniainen 2015 oraz tablic trwania życia GUS za 2015 rok, tj. prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej skorygowano o prawdopodobieństwo zgonu osób chorych na schizofrenię i dyskinezę późną.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono:

- Koszty interwencji (TBZ). W modelu założono, że Dystardis będzie dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Ponieważ, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowany lek będzie jedynym lekiem zarejestrowanym w analizowanym wskazaniu, w modelu uwzględniono finansowanie w ramach nowej grupy limitowej. Cenę tetrabenazyny przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego.
- Koszty komparatorów, czyli preparatów BSC (amantadyny, biperydenu, buspironu, gabapentyny, klonazepamu, kwasu walproinowego, prydynolu oraz trazodonu) przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 roku. Żadna z wymienionych substancji nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu, aczkolwiek wnioskodawca w wariancie podstawowym zakłada, że kwas walproinowy, buspiron oraz trazodon będą przepisywane przez lekarzy pacjentom z dyskinezą późną we wskazaniu chorób psychicznych lub upośledzeń umysłowych. W takim wypadku część kosztów BSC będzie ponoszona przez płatnika publicznego. Dodatkowo, w analizie wrażliwości wnioskodawca testował wariant, gdy budżet NFZ będą obciążały koszty refundacji amantadyny i biperydenu, czyli leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Udziały poszczególnych leków określono wg opinii eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę lub wg danych refundacyjnych za 2016 rok, i na ich podstawie oszacowano średni dzienny koszt leczenia BSC.
- Koszty monitorowania leczenia, do których zaliczono wizyty u neurologa oraz porady psychiatryczne. Częstość monitorowania określono na podstawie opinii eksperta, natomiast wycenę wizyt u specjalistów przeprowadzono na podstawie Informatora o umowach NFZ.
- Koszty działań niepożądanych (parkinsonizmu i depresji). Przyjęto, że będą one leczone farmakologicznie przez pełny cykl modelowania, aż do zakończenia terapii TBZ.

Koszty podania leków i koszty postawienia diagnozy uznano za nieróżniące.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu publikacji dotyczących oceny jakości życia (Millier 2014, Luo 2009, Briggs 2008, Lachaine 2014, Alvarado-Balanos 2015, Mehnert 2012), w których potwierdzono spadek jakości życia związany z wystąpieniem objawów pozapiramidowych, w tym dyskinezy późnej. Na podstawie publikacji Millier 2014 przyjęto, że TD łagodna wiąże się z najmniejszym odnalezionym spadkiem użyteczności wynoszącym -0,042. Użyteczność w stanie ciężkim przyjęto jako największą odnalezioną ujemną użyteczność spośród ww. badań (-0,290 na podstawie Luo 2009). Spadek użyteczności w stanie umiarkowanej TD obliczono na -0,173 jako średnią ze stanów skrajnych, czyli dyskinezy ciężkiej i łagodnej. W stanie bezobjawowym oraz w stanie remisji w wariancie podstawowym nie uwzględniano spadku użyteczności.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	TBZ	BSC	TBZ	BSC
Wariant z RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	62 192		59 582	
Wariant bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	65 456		62 846	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Dystardis w porównaniu do stosowania BSC jest droższe, ale bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania TBZ vs BSC bez uwzględnienia proponowanego RSS wyniósł 65 456 zł/QALY z perspektywy NFZ i 62 846 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oszacowany ICUR wynosi odpowiednio 62 192 zł/QALY z perspektywy NFZ i 59 582 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR przedstawionej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 052,09 zł z perspektywy NFZ i 1 072,72 zł z perspektywy wspólnej w wariantcie nieuwzględniającym RSS.

Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej.

Zarówno w wariantcie bez RSS jak i w wariantcie z RSS oszacowane wartości progowe ceny zbytu netto leku są wyższe od wnioskowanej.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał wyższość wnioskowanej interwencji nad PLC, natomiast nie wykazał wyższej skuteczności klinicznej TBZ wobec BSC. Jednak w związku z faktem, że żadne preparaty zaliczane do BSC nie są refundowane w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów: stopa dyskonta, przeciętną dobową dawkę TBZ, nieuwzględnienie kosztów BSC w perspektywie NFZ, wartości udziałów leków BSC, wartość początkową AIMS i efekty zdrowotne, prawdopodobieństwo remisji, zgonu i schizofrenii, jakość

życia, odsetek chorych bez parkinsonizmu i depresji, odsetek chorych przerywających leczenie z powodu parkinsonizmu i depresji oraz wartości punktowe porady psychiatrycznej w zależności od jej rodzaju.

Największy wpływ na wyniki analizy mają:

- dawkowanie TBZ, gdzie przy maksymalnej dawce 200 mg, ICUR z RSS rośnie o blisko 100%,
- efekty zdrowotne, przy testowanych gorszych efektach leczenia TBZ (mniejsza poprawa wyniku AIMS) o 27% i 45%, wartość ICUR z RSS zwiększa się o odpowiednio 49% i 68%,
- jakość życia, gdzie testowany wariant konserwatywny oraz optymistyczny zwiększają ICUR w wariancie RSS odpowiednio o 37% oraz o 87%.

W żadnym z testowanych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości wartość ICUR nie przekroczyła wysokości ustawowego progu opłacalności.

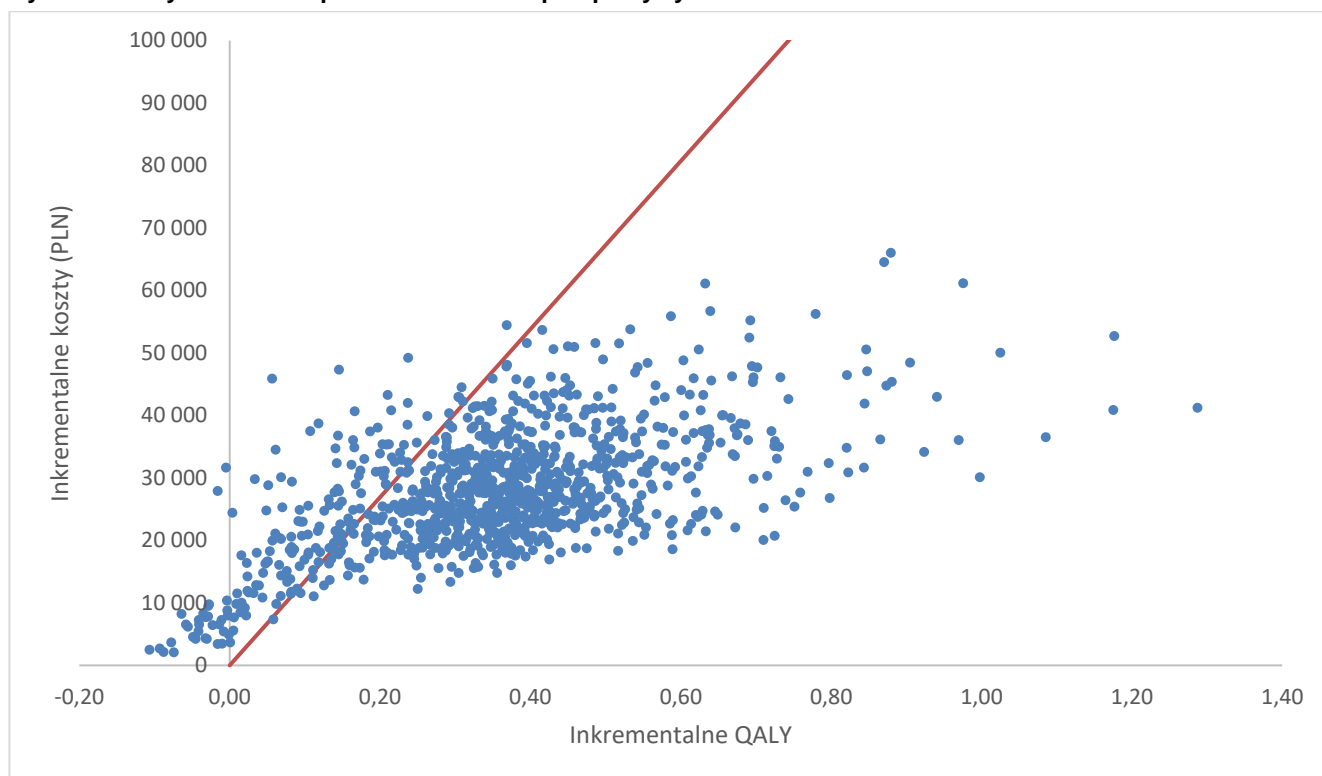
Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej wariantu z RSS można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z niskim (<0-10%) ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie z kosztami wyższymi od komparatora, wynosi ok. 100%.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości wariantu z RSS prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 83%. Przeprowadzona analiza wykazała również, że oceniana technologia jest mniej skuteczna i jednocześnie droższa (zdominowana) w ok. 3,2% wyników (II ćwiartka).

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

Rysunek 2. Wykres scatter plot: TBZ vs BSC z perspektywy NFZ - analiza z RSS



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Przyjęta populacja jest zawężona w stosunku do wskazania zawartego we wniosku refundacyjnym, ale zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparatorem przyjętym w AE jest brak aktywnego leczenia z opcjonalnym uwzględnieniem leczenia wspomagającego.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W związku z wątpliwościami dotyczącymi przyjęcia skuteczności BSC na poziomie PLC należało rozważyć możliwość przeprowadzenia co najmniej w ramach analizy wrażliwości również CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane dla skuteczności tetrabenazyny zostały pozyskane z wyników badania eksperymentalnego, jednoramiennego (Ondo 1999) odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (25 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii tetrabenazyną z brakiem aktywnego leczenia z opcjonalnym leczeniem wspomagającym (BSC). W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął na podstawie opinii eksperta, że w ramieniu komparatora [] pacjentów nie będzie korzystało z żadnej terapii, natomiast pozostałe [] pacjentów będzie stosowało BSC (w tym najczęściej klonazepam, biperiden i w dalszej kolejności kwas walproinowy, gabapentynę i buspiron). Podstawowym założeniem w modelu jest przyjęcie tej samej skuteczności klinicznej placebo oraz terapii BSC, co budzi wątpliwości analityków Agencji, ponieważ w AKL wnioskodawcy wykazano poprawę skuteczności TBZ jedynie wobec PLC, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi TBZ i BSC (co szerzej omówiono w komentarzu do AKL). W opinii Agencji co najmniej w ramach analizy wrażliwości należało przetestować założenie o takiej samej skuteczności BSC, jak TBZ biorąc pod uwagę, że większość pacjentów z ramienia komparatora będzie jednak stosowała BSC ([]). To z kolei wskazywałoby na konieczność przeprowadzenia dodatkowo analizy minimalizacji kosztów (CMA), której nie ma w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że siła rekomendacji AAN 2013 dla TBZ w leczeniu TD jest taka sama jak dla amantadyny i niższa niż dla klonazepamu, co również podważa zasadność przyjęcia takiej samej skuteczności BSC jak PLC, a nie jak dla TBZ. Należy również mieć na uwadze, że wnioskowanie o wyższej skuteczności TBZ nad PLC oparte jest na niskiej jakości dowodach naukowych, co szerzej opisano w rozdziale 4 AWA.

Do przeprowadzenia symulacji opłacalności leczenia wnioskowaną technologią wykorzystano model Markowa. W modelu uwzględniono wpływ jedynie dwóch działań niepożądanych, tj. parkinsonizmu i depresji. Są to jednak najczęściej występujące w odnalezionych przez wnioskodawcę badaniach działania niepożądane, więc podejście takie wydaje się uzasadnione. W przypadku kosztów terapii BSC nie uwzględniono wpływu działań niepożądanych, co jest założeniem konserwatywnym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Najważniejszym założeniem przyjętym w modelu jest poprawa wyniku w skali AIMS u chorych stosujących tetrabenazynę oraz brak poprawy wyniku dla chorych jej niestosujących. Założenia te oparto na wynikach niskiej jakości badania Ondo 1999, co mocno ogranicza wiarygodność przeprowadzonej analizy. Jednocześnie należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie odnalazł innych danych, które pozwoliłyby oszacować odsetek pacjentów znajdujących się w poszczególnych podstanach, zatem przyjęcie tych założeń na podstawie badania Ondo 1999 wydaje się być zasadne.

Wątpliwości analityków budzi przyjęcie niektórych założeń (koszt i udziały poszczególnych preparatów BSC oraz częstość monitorowania leczenia) na podstawie opinii wyłącznie jednego eksperta. Dodatkowo niektóre z nich nie są spójne z opiniami eksperta ankietowanego przez AOTMiT. Wg opinii eksperta, którą przytacza wnioskodawca, niektóre z preparatów BSC refundowane w leczeniu chorób psychicznych lub upośledzeń umysłowych, są również przepisywane przez lekarzy i wykorzystywane w leczeniu TD. Ekspert ankietowany przez analityków Agencji zauważa, że leki antycholinergiczne, buspiron, kwas walproinowy czy trazodon nie mają wystarczających rekomendacji do stosowania w analizowanym wskazaniu. Jedynie klonazepam i amantadyna otrzymały wystarczająco wysoki poziom zaleceń, a wśród nich jedynie amantadyna może być przepisywana przez lekarza w leczeniu chorób psychicznych lub upośledzeń umysłowych.

Przyjęcie założenia, że leki refundowane w leczeniu chorób psychicznych i upośledzeń umysłowych są refundowane również u pacjentów z TD generuje w modelu większe koszty komparatora ponoszone przez płatnika publicznego i w efekcie zmniejsza wartość ICUR z perspektywy NFZ. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wariant, w którym BSC nie jest refundowane u pacjentów z TD, jednak różnica w wartości ICUR była nieduża (<1%).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w AE wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną. Do analizy załączono raport z przeprowadzonych walidacji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca wprowadził do modelu różne wartości poszczególnych parametrów, takich jak: stopa dyskonta kosztów oraz wyniku zdrowotnego, horyzont czasowy, długość cyklu, liczba dni i tygodni w roku, udział kobiet w populacji, dawka dobową TBZ, średnia wartość początkowa AIMS, wartość AIMS dla TBZ w kolejnych cyklach, prawdopodobieństwo remisji, zgonu i schizofrenii oraz odsetek chorych bez parkinsonizmu i depresji (TBZ) na cykl.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W celu walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził weryfikację następujących założeń stosowanych w modelu: definicji stopni nasilenia dyskinezy, użyteczności, prawdopodobieństwa zgonu oraz dyskontynuacji leczenia z powodu nietolerancji. Po przeanalizowaniu odnalezionych badań, wnioskodawca uznał, że założenia są spójne z przyjętymi w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ przyjęte założenie o tej samej skuteczności klinicznej terapii BSC i placebo budzi wątpliwości analityków, postanowiono zamieścić zestawienie kosztów stosowania 30-dniowych terapii TBZ oraz BSC. Założenia przyjęto analogicznie jak w modelu wnioskodawcy, tj. przyjęto:

- dawkę dobową TBZ wynoszącą 100 mg;
- dawkowanie preparatów BSC (amantadyny, biperydenu, buspironu, gabapentyny, klonazepamu, kwasu walproinowego, prydynolu oraz trazodonu) wg poszczególnych ChPL;
- udziały ww. preparatów na podstawie opinii ankietowanego przez wnioskodawcę eksperta, przy czym uwzględniono wyłącznie preparaty należące do BSC, bez uwzględnienia PLC;
- koszty kwasu walproinowego, buspironu oraz trazodonu refundowanych we wskazaniu chorób psychicznych lub upośledzeń umysłowych będą obciążały budżet płatnika publicznego, ponieważ wg założenia wnioskodawcy są one przepisywane przez lekarzy również pacjentom z dyskinezą późną.

Obliczenia przeprowadzone przez analityków AOTMiT wskazują, że przy uwzględnieniu wnioskowanego RSS koszt 30-dniowej terapii tetrabenazyną w porównaniu z terapią BSC jest znacznie droższy z perspektywy płatnika publicznego, natomiast tańszy z perspektywy pacjenta.

Tabela 28. Porównanie kosztów 30-dniowych terapii uwzględniającej RSS dla TBZ

Substancja czynna	Koszt terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy pacjenta [zł]
TBZ		
BSC	6,85	41,08

Skróty: TBZ – tetrabenazyna, BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)

5.4. Komentarz Agencji

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej porównywano użyteczność kosztową produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) z brakiem aktywnego leczenia z możliwością zastosowania BSC. Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę kosztów użyteczności uzasadniając to wyższą skutecznością wnioskowanej technologii względem komparatora co, zdaniem analityków Agencji, jest najpoważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej. Założenie odnośnie komparatora stanowi, że tylko [] pacjentów nie będzie stosowało żadnego leczenia, natomiast [] będzie leczonych preparatami BSC, wobec których wnioskodawca nie wykazał wyższej skuteczności klinicznej tetrabenazyny.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie tetrabenazyny finansowanej w ramach refundacji aptecznej wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w porównaniu do komparatora. Obliczenia w analizie wnioskodawcy wykazują, że zastosowanie u chorych na późną dyskinezę tetrabenazyny pozwala na uzyskanie [] roku życia w pełnym zdrowiu (inkrementalne QALY) w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wspomaganego preparatami BSC. Jednocześnie ICUR (62,2 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ w wariancie z RSS) nie przekracza ustawowej wartości progu opłacalności (obecnie 134 514 zł/QALY).

Na wiarygodność przedstawionych wyników wpływa fakt, iż badanie, które posłużyło do modelowania skuteczności w analizie ekonomicznej jest niskiej jakości. Dokładne ograniczenia badania opisane zostały w rozdziale dotyczącym analizy klinicznej. Wątpliwości budzi również fakt, iż niektóre założenia przyjęto na podstawie opinii tylko jednego eksperta. Rozbieżności w opinii eksperta wnioskodawcy w porównaniu z opinią eksperta otrzymaną przez Agencję dotyczące substancji refundowanych w dyskinezie późnej były jednak testowane w ramach analizy wrażliwości i nie wpływają znacząco na wnioski z analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości testowano zmiany parametrów modelu, w tym również wartości udziałów poszczególnych preparatów BSC oszacowane przez eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę. Największy wpływ na wyniki AE mają: dawkowanie TBZ (przy maksymalnej dawce 200 mg, ICUR z RSS rośnie o blisko 100%), gorsze efekty leczenia TBZ (przy testowanych gorszych efektach leczenia TBZ o 45% wartość ICUR z RSS zwiększa się o 68%) oraz przyjęte wartości jakości życia (wariant optymistyczny zwiększa ICUR o 87%). Żaden z testowanych parametrów nie spowodował jednak przekroczenia progu opłacalności.

W związku z zastrzeżeniami analityków Agencji odnośnie założenia tej samej skuteczności klinicznej terapii BSC i PLC, a tym samym wyższej skuteczności TBZ nad BSC (co nie zostało wykazane w AKL wnioskodawcy), postanowiono zamieścić zestawienie kosztów stosowania 30-dniowych terapii TBZ oraz BSC. Obliczenia przeprowadzone przez analityków AOTMiT wskazują, że przy uwzględnieniu wnioskowanego RSS koszt 30-dniowej terapii tetrabenazyną w porównaniu z terapią BSC jest znacznie droższy z perspektywy płatnika publicznego, natomiast tańszy z perspektywy pacjenta.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych preparatu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna, TBZ) w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką dyskinezę późną powodującą 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym terapia preparatem Dystardis nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ terapii lekiem Dystardis zgodnie z wnioskiem refundacyjnym.

Jako komparator przyjęto brak aktywnego leczenia z możliwością włączenia leczenia wspomagającego (BSC), w ramach którego mogą być stosowane: amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol i trazodon. W wariacie podstawowym udziały poszczególnych leków w ramach BSC określono na podstawie opinii eksperta-klinicysty. W wariacie alternatywnym udziały BSC oszacowano na podstawie danych refundacyjnych.

Na podstawie opinii eksperta założono, że przejęcie rynku przez TBZ od BSC wyniesie [] (w wariacie podstawowym przyjęto średnią wartość – []).

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował scenariusz maksymalny i minimalny. W scenariuszach skrajnych uwzględniano zakresy minimalne i maksymalne wielkości populacji oraz stopień przejęcia rynku przez Dystardis od BSC na podstawie wartości wskazanych przez eksperta.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wielkość populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego. Na podstawie tej samej opinii założono, że [] ze wskazanej populacji to chorzy nowozdiagnozowani w ciągu roku. W wariacie podstawowym założono więc, że średni roczny wzrost liczby osób mogących stosować TBZ wynosi []

W szacowaniu populacji docelowej uwzględniono także przejęcie udziałów w rynku przez TBZ od BSC.

Koszty

Kategorie kosztów w BIA przyjęto na podstawie założeń analizy ekonomicznej. W modelu uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne w postaci kosztów TBZ oraz BSC, koszty działań niepożądanych (depresja, parkinsonizm) oraz koszty monitorowania leczenia. Wskazane kategorie kosztów zostały uznane za koszty różnicujące pomiędzy ocenianymi technologiami. Koszty jednostkowe leków w ramach BSC przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres styczeń 2016 – wrzesień 2017, Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z 21 grudnia 2017 oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ i Informatora o umowach NFZ. Cenę jednostkową TBZ przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej w przeliczeniu na pacjenta oszacowano na podstawie opinii eksperta oraz ChPL odpowiednich preparatów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Dystardis wykazują, że w pierwszym roku wydatki z perspektywy w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 1,72 mln zł w pierwszym roku i o ok. 2,32 mln zł w drugim roku.

Z perspektywy wspólnej w scenariuszu z RSS wydatki w pierwszym roku Z kolei w scenariuszu bez RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 1,65 mln złotych, w drugim roku o ok. 2,23 mln złotych.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]				Perspektywa wspólna [zł]			
	Bez RSS		Z RSS		Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								
Scenariusz nowy								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne								
Koszty inkrementalne								
Koszty wnioskowanego leku								
Koszty pozostałe								
Koszty sumaryczne	1 721 775	2 322 270			1 652 363	2 229 891		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oparł wielkość populacji na opinii jednego eksperta klinicznego. W opinii analityków stanowi to ograniczenie analizy zwłaszcza w kontekście różnic w wielkości populacji wskazanej przez eksperta, a wielkością obliczoną na podstawie danych epidemiologicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag. Długość horyzontu jest zgodna z Ustawą o refundacji, która określa, że pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oparł szacowanie przejęcia rynku przez preparat Dystardis o opinię tylko jednego eksperta klinicznego, co stanowi ograniczenie analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w AKL jak i w AE komparatorem jest brak aktywnego leczenia z możliwością włączenia leków wspomagających (BSC).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane uzyskane od NFZ przedstawiono w rozdziale 3.3. Według tych danych liczba chorych na dyskinezę późną w latach 2013-2016 wahała się pomiędzy 215-242 pacjentów rocznie. Liczba pacjentów na podstawie danych NFZ jest mniejsza niż wskazana przez eksperta w AWB wnioskodawcy, a obejmują pacjentów z dyskinezą późną, bez ograniczenia populacji jedynie do chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku nie jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania w scenariuszu minimalnym, podstawowym i maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Omówiono w rozdziale 3.1.2.3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do uzasadnienia, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla scenariusza minimalnego i maksymalnego z wykorzystaniem odpowiednio dolnych i górnych zakresów wielkości populacji i przejęcia rynku na podstawie danych uzyskanych od eksperta. Przeprowadzono także analizę wrażliwości zakładającą zmiany innych parametrów, co opisano szerzej w rozdziale 6.3.2..

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W związku z wyznaczeniem kosztów uwzględnionych AWB na podstawie modelu wykorzystanego w AE, ograniczenia AE odnoszą się także do analizy wpływ na budżet.

W AWB przedstawiono oszacowanie wielkości populacji na podstawie danych epidemiologicznych. Obliczona w ten sposób populacja wynosi 1998 osób, a oszacowana przez eksperta wnioskodawcy – [redacted]. Z kolei według danych NFZ liczba chorych na dystonię późną w latach 2013-2016 wahała się pomiędzy 215-242 pacjentów rocznie (dane te są mniejsze niż wskazane przez eksperta wnioskodawcy, a obejmują pacjentów z dystonią

późną, bez ograniczenia populacji jedynie do chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką). Według opinii eksperta Agencji, dr. hab. n. med. Dariusza Kozirowskiego, brakuje konkretnych danych na temat liczby chorych na dyskinezę późną w Polsce. Ekspert szacuje ją jednak na 16-43% osób przyjmujących neuroleptyki. Wnioskodawca zwraca uwagę, że szacowanie wielkości populacji wyłącznie na podstawie danych epidemiologicznych może skutkować jej przeszacowaniem. Analitycy nie kwestionują wspomnianej opinii wnioskodawcy, jednak zwracają uwagę, że uwzględnienie danych pochodzących tylko od jednego eksperta stanowi ograniczenie analizy, zwłaszcza w kontekście mniejszej wielkości populacji chorych z rozpoznaniem dystonii wywołanej przez leki na podstawie danych NFZ. Podobną uwagę analitycy kierują do określenia przejścia przez preparat Dystardis rynku wyłącznie na podstawie jednej opinii eksperckiej, co utrudnia interpretację wiarygodności wielkości przejmowania rynku przez TBZ od BSC.

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dawkę zgodną z DDD, tj. 100 mg, podczas gdy w badaniu Ondo 1999, na podstawie którego modelowano efekty zdrowotne średnia dawka leku wynosiła 60 mg. Podejście takie stanowi założenie konserwatywne, jednak analitycy podkreślają, że przyjęta w modeli wielkość dawki miała znaczny wpływ na uzyskany wynik AWB (co zostało przetestowane w analizie wrażliwości – przyjęcie dawki TBZ 60 mg skutkowało zmniejszeniem wyników inkrementalnych o ok. 60%, a dawki 200 mg ich zwiększeniem o ok. 200% zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W wariacie minimalnym uwzględniono populację pacjentów obliczoną z wykorzystaniem minimalnych wskazanych przez eksperta wartości dotyczących wielkości populacji oraz udziału TBZ w rynku. W wariacie tym wydatki z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wzrosną o ok. 1,46 mln. zł w I roku i ok. 1,93 mln zł, natomiast przy uwzględnieniu RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o [redacted].

W wariacie maksymalnym uwzględniono populację pacjentów obliczoną z wykorzystaniem maksymalnych wskazanych przez eksperta wartości dotyczących wielkości populacji oraz udziału TBZ w rynku. W wariacie bez RSS wydatki z perspektywy NFZ zwiększą się o ok. 2,00 mln zł w I roku, 2,75 mln zł w II roku. Natomiast w wariacie z uwzględnieniem RSS wydatki zwiększą się [redacted] refundacji.

Przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmiany następujących parametrów: wielkość przeciętnej dobowej dawki TBZ, różnice w kosztach BSC w perspektywie płatnika publicznego, źródło danych o udziałach leków stosowanych w ramach BSC, o wartościach wyjściowych i efektach zdrowotnych w analizie, o prawdopodobieństwie remisji, o ryzyku zgonu w dyskinezie późnej oraz o hazardzie względnym wystąpienia schizofrenii. Testowano także różne odsetki chorych bez parkinsonizmu i bez depresji, odsetki chorych dyskontynuujących z powodu parkinsonizmu lub depresji, różne wartości punktowe porady psychiatrycznej oraz oszacowanie wielkości populacji na podstawie danych epidemiologicznych.

Oprócz wyników dla scenariusza maksymalnego i minimalnego, w poniższej tabeli przedstawiono także wyniki analizy wrażliwości dla zmian parametrów generujących istotne zmiany w wynikach inkrementalnych.

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na obniżenie wyników inkrementalnych obserwowano przy uwzględnieniu przeciętnej dobowej dawki TBZ równej 60 mg (zamiast 100 mg).

Największy wpływ na wzrost wyników analizy wrażliwości obserwowano przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i przeciętnej dobowej dawki TBZ wynoszącej 200 mg.

Dla pozostałych parametrów uzyskiwane wyniki były zbliżone do wyniku w wariacie podstawowym.

Dokładne koszty inkrementalne poszczególnych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	1,72	2,32	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny	1,46	1,93	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	2,00	2,75	[redacted]	[redacted]
Przeciętna dobowy dawka TBZ =60 mg	1,04	1,40	[redacted]	[redacted]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
Populacja na podstawie danych epidemiologicznych	6,25	8,44	■	■
Przeciętna dobową dawką TBZ = 200 mg	3,43	4,63	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy w ramach obliczeń własnych oszacowali koszt 30-dniowej terapii preparatem Dystardis oraz preparatami klonazepamu i amantadyny (wskazywanych przez eksperta, dr. hab. n. med. Dariusza Koziorowskiego oraz wytyczne kliniczne jako aktualnie stosowane technologie medyczne) z perspektywy NFZ oraz pacjenta.

Analitycy zwracają uwagę, że zgodnie z opinią eksperta dr. hab. n. med. Dariusza Koziorowskiego oraz wytycznymi klinicznymi zarówno klonazepam jak i amantadyna są zalecane jedynie do krótkotrwałego stosowania (wg AAN 2013 – amantadyna ok. 7 tygodni, klonazepam maksymalnie 3 miesiące).

W obliczeniach własnych przyjęto, że koszty zakupu amantadyny i klonazepamu w całości pokrywa pacjent, ponieważ wymienione substancje nie są refundowane w analizowanym wskazaniu. Założenia dotyczące finansowania amantadyny ze środków publicznych we wskazaniu TD są odmienne niż w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy, jednak warto zwrócić uwagę, że refundacja w tym wskazaniu jest niepewna. Ponadto założenie to nie wpływa na wnioskowanie odnośnie rzędu wielkości kosztów dla płatnika publicznego.

Koszt dziennej terapii poszczególnymi substancjami przyjęto na podstawie danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej, a dawkowanie w oparciu o DDD. Koszt dziennej terapii TBZ obliczono dla scenariusza z RSS.

Analitycy zwracają uwagę, że w obliczeniu kosztu dziennego terapii amantadyną wnioskodawca uwzględnił jedynie koszty dla refundowanego preparatu Viregyt-K, podczas gdy zarejestrowane są inne, nier refundowane, preparaty amantadyny (Amantix 100 mg po 30 i po 100 tabl. oraz Amantix 200 mg/500 ml w postaci roztworu do iniekcji), co stanowi ograniczenie obliczeń.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ preparatem Dystardis jest znacznie większy niż preparatami klonazepamu i amantadyny, ponieważ koszty zakupu leków zawierających klonazepam lub amantadynę ponosi w całości pacjent. Z perspektywy pacjenta 30-dniowa terapia refundowaną TBZ jest tańsza o ok. ■ od terapii klonazepamem i o ■ od leczenia amantadyną.

Dane wejściowe i wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Koszty 30-dniowej terapii preparatami TBZ, klonazepamu i amantadyny z perspektywy NFZ i pacjenta

Substancja czynna	DDD [mg]	Długość terapii [dni]	Koszt dzienny z perspektywy NFZ [zł]	Koszt dzienny z perspektywy pacjenta [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy pacjenta [zł]
TBZ	100	30	■	■	■	■
Klonazepam	8		0,00	1,63	0,00	48,90
Amantadyna	200		0,00	0,81	0,00	24,30

Skróty: TBZ - tetrabenazyna

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji dla preparatu Dystardis w pierwszym roku wydatki z perspektywy ■ w scenariuszu z RSS. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 1,72 mln zł w pierwszym roku i o ok. 2,32 mln zł w drugim roku.

Wyniki analizy wrażliwości uwzględniające wariant minimalny i maksymalny analizy w perspektywie NFZ bez RSS wskazują wzrost wydatków inkrementalnych odpowiednio o 1,46 i 2,00 mln zł w I roku oraz o 1,93 i o 2,75 mln zł w II roku. Z kolei w wariancie z RSS zakres wzrostu wydatków inkrementalnych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym wynosi odpowiednio ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ preparatem Dystardis jest znacznie większy niż preparatami klonazepamem i amantadyną. Z perspektywy pacjenta 30-dniowa terapia refundowaną TBZ jest tańsza o ok. [] od terapii klonazepamem i o [] niż leczenie amantadyną.

Główne ograniczenie analizy stanowi przyjęcie większości założeń na podstawie opinii tylko jednego eksperta klinicznego. W opinii analityków, zwłaszcza w kontekście dużej rozbieżności pomiędzy wielkością populacji wyznaczonej w oparciu o opinię ekspercką, a dane epidemiologiczne, zasadne byłoby wyznaczenie powyższej danej jako średnią wielkość na podstawie większej liczby opinii klinicystów. Wielkość populacji z dystonią wywołaną przez leki wskazana przez NFZ jest mniejsza niż wielkość populacji wskazana przez eksperta, co potwierdza ograniczenie szacowania wielkości populacji i udziałów w rynku w analizie wnioskodawcy.

Wnioskodawca uznał uwagę Agencji w sprawie braku przetestowania wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia za niezasadną w oparciu o fakt, że nie jest wnioskowane objęcie preparatu Dystardis bezpłatną refundacją dla pacjentów po 75 roku życia. Agencja zwraca uwagę, że umieszczenie preparatu na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia jest decyzją własną Ministerstwa Zdrowia, a nie odbywa się na wniosek firmy. W opinii Agencji przetestowanie wspomnianego wariantu w analizie wrażliwości jest istotne w kontekście oszacowania maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tetrabenazyny we wskazaniu dyskineza późna u osób dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.01.2017 przy zastosowaniu słowa kluczowego *tetrabenazine*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji. Jedynie na stronie agencji z Nowej Zelandii odnaleziono informację, że tetrabenazyna (lek Motetis) jest refundowana we wskazaniu drżenie samoistne, płasawica i zaburzenia pokrewne.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Zgodnie z ChPL oraz off-label w innych dyskinezach	NIE
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy wskazanie nierefundowane	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy - wskazanie nie refundowane	NIE
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie refundowany w tym wskazaniu	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Zgodnie z CHPL	NIE
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy - produkt nie jest sprzedawany	nie dotyczy

*Pogrubiением czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 27.07.2017). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Dystardis jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (Austrii i Wielkiej Brytanii) na 31 wskazanych. Poziom refundacji ze środków publicznych w tych krajach wynosi 100% i nie są zastosowane instrumenty podziału ryzyka. W pozostałych krajach, w tym we wszystkich o poziomie PKB zbliżonym do Polski, wnioskowany lek nie jest refundowany. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że produkt leczniczy Dystardis został zarejestrowany w procedurze zdecentralizowanej w wybranych krajach Unii Europejskiej. Informacja przedstawiona w tabeli nie dotyczy innych leków zawierających tetrabenazynę, które mogą być również dostępne w innych krajach.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.11.2017, znak PLR.4600.1383.2017.2.IS (data wpływu do AOTMiT 6.11.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Dystardis, tetrabenazinum, tabletki, 25 mg, 112 tabl., kod EAN: 5909991307271

we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.

Wnioskowany produkt leczniczy nie był do tej pory oceniany w Agencji i nie jest on refundowany w Polsce. Oceniano natomiast inny lek zawierający tetrabenazynę tj. Tetmodis. Ocena dotyczyła wskazania: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Tetmodis jest w tym wskazaniu zarejestrowany od 28.09.2010 i refundowany od 1.01.2013.

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.

Aby zapobiec pogorszeniu się stanu chorego, postępowanie obejmuje: zmianę leku neuroleptycznego na atypowy, stosowanie kwasu walproinowego, klonazepam, amantadyny, leków antycholinergicznym oraz leków blokujących kanały wapniowe.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Dystardis we wnioskowanym wskazaniu wskazał brak aktywnego leczenia z opcjonalnym zastosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) tj: amantadyna, biperyden, buspiron, gabapentyna, klonazepam, kwas walproinowy, prydynol i trazodon.

Substancje uwzględnione przez wnioskodawcę jako BSC częściowo pokrywają się z otrzymaną przez Agencję opinią od eksperta i odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (PTN 2017 i AAN 2013). Zarówno ekspert jak i wytyczne wskazują klonazepam, jako najskuteczniejsze leczenie dyskinezy późnej. Ponadto, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi skuteczne może być również leczenie amantadyną. Zaleca się jednak stosowanie obu ww. substancji przez krótki czas. Dodatkowo ekspert i rekomendacje AAN 2013 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. Warto zwrócić uwagę na fakt, że rekomendacja AAN 2013 do stosowania TBZ w leczeniu dyskinezy późnej ma taką samą siłę, jak stosowanie amantadyny i słabszą niż leczenie klonazepamem. W oparciu o siłę zaleceń rekomendacji klinicznych, tetrabenazynę również można zaliczyć do BSC w leczeniu dyskinezy późnej..

Odnalezione przez analityków wytyczne nie rekomendują leczenia buspironem ze względu na brak dostatecznej ilości dowodów naukowych. Ponadto, zgodnie z opinią dr. Koziorowskiego leki antycholinergiczne (buspiron, kwas walproinowy, trazodon) nie mają wystarczających rekomendacji do stosowania w leczeniu TD.

Amantadyna, biperyden, buspiron, kwas walproinowy i trazodon są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach, które mogą dotyczyć chorych z TD (dwie pierwsze substancje w chorobie i zespole Parkinsona, a pozostałe w chorobach psychicznych i upośledzeniach umysłowych). Klonazepam i gabapentyna są finansowane ze środków publicznych we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej (odpowiednio w padaczkę oraz padaczkę opornej na leczenie i jako leczenie wspomagające bólu nowotworowego).

Pośród wszystkich leków zawierających klonazepam (Clonazepamum TZF w postaci roztworu do wstrzykiwań i w postaci tabletek) lub amantadynę (Amantix w postaci roztworu do wstrzykiwań i w postaci tabletek oraz Viregyt K) jedynie Amantix w postaci tabletek zarejestrowany jest w leczeniu pozapiramidowych działań niepożądanych neuroleptyków i innych leków o podobnym mechanizmie działania, takich jak wczesne dyskinezy, akatyzya i parkinsonizm. Wskazanie to nie obejmuje jednak dyskinezy późnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem AKL było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TBZ z brakiem leczenia (z opcjonalnym stosowaniem BSC). Wytyczne kliniczne jako BSC wskazują klonazepam i amantadynę (klonazepam wskazał także ekspert Agencji). Należy podkreślić, że porównanie TBZ vs BSC przedstawiono jedynie w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w dwóch badaniach obserwacyjnych o niewielkiej populacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi wyłącznie TBZ lub BSC. Brak różnic pomiędzy TBZ i BSC jest szczególnie istotny w kontekście analizy ekonomicznej, w której przyjęto skuteczność BSC taką samą jak dla PLC.

Na podstawie badania eksperymentalnych typu cross-over jedynie dla trzech punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie porównania TBZ vs PLC. W grupie TBZ zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania ustnych ruchów dyskinezy na minutę w porównaniu z PLC oraz istotnie statystycznie większą poprawę w grupie TBZ niż w grupie PLC w zakresie oceny ruchów mimowolnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TBZ i PLC w średnim wyniku uzyskanym w skali NOSIE-30 (służącej do oceny zachowania pacjentów ze schorzeniami psychiatrycznymi na podstawie 72-godzinnej obserwacji pacjenta).

Wyniki pojedynczych ramion TBZ w badaniach eksperymentalnych typu cross-over wskazują, że u wszystkich pacjentów stosujących TBZ wystąpiła co najmniej łagodna lub niewielka poprawa odpowiedzi na leczenie.

W badaniach jednoramiennych oceniano odpowiedź na leczenie w skali AIMS. W badaniu Kertesz 2015 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikiem początkowym a wynikiem końcowym uzyskanym we wspomnianej skali. Z kolei w badaniu Ondo 1999 zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku końcowego w stosunku do wyniku początkowego w zakresie oceny ruchów mimowolnych oraz w zakresie oceny ogólnej w skali AIMS. Różnice w odpowiedzi na leczenie w obu badaniach mogą wynikać z czasu obserwacji – w badaniu z dłuższym czasem obserwacji zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odpowiedzi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikiem wyjściowym stopnia nasilenia objawów drżenia późnego w skali oceny drżenia, a wynikiem na koniec badania.

Badania skuteczności praktycznej wskazują na skuteczność TBZ – u większości pacjentów obserwowano różnego stopnia poprawę odpowiedzi na leczenie.

Ograniczeniem analizy są niewielkie liczebności populacji we włączonych badaniach (zwłaszcza dla porównania TBZ vs BSC) co ogranicza wnioskowanie o skuteczności TBZ w porównaniu do komparatorów. Dodatkowo większość badań pochodzi z lat 70/80 i została oceniona jako badania niskiej jakości. Z uwzględnionych w AKL badań w ciągu ostatnich 5 lat opublikowano jedynie dwa, w tym żadne typu RCT. Ograniczenie stanowi również sposób przedstawienia wyników w części badań, uniemożliwiający weryfikację obliczeń.

Analiza bezpieczeństwa

W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów. Spośród działań niepożądanych głównie raportowano parkinsonizm, akatyję, senność, splątanie i wysypkę. Parkinsonizm był także najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym najprawdopodobniej związanym z leczeniem.

Ograniczeniami analizy są przedstawienie wyników analizy bezpieczeństwa wyłącznie dla TBZ oraz brak porównania bezpieczeństwa stosowania TBZ z lekami stosowanymi w ramach BSC.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie ekonomicznej porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Dystardis z brakiem aktywnego leczenia wspomaganego opcjonalnym leczeniem BSC. Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów.

Oszacowany przez wnioskodawcę ICUR dla porównania TBZ vs BSC przy uwzględnieniu RSS wyniósł 62,2 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 59,6 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Bez uwzględnienia RSS ICUR wyniósł 65,5 tys. zł/QALY i 62,8 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności (134 514 zł/QALY), o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w ustawie o refundacji wynosi: [] zł z perspektywy NFZ oraz [] zł z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS. W wariancie nieuwzględniającym RSS cena progowa zbytu netto wynosi 1052 zł z perspektywy NFZ oraz 1073 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków ograniczenie analizy stanowi fakt, że przyjęto skuteczność dla BSC na poziomie PLC, podczas gdy [] pacjentów z ramienia komparatora będzie stosowała BSC, a jedynie [] PLC. Ponadto założenie o wyższej skuteczności klinicznej tetrabenazyny w porównaniu do komparatora oparte zostało

na wynikach niskiej jakości badań. Dodatkowo wątpliwości analityków budzi przyjęcie niektórych założeń na podstawie opinii tylko jednego eksperta.

W związku z zastrzeżeniami analityków Agencji odnośnie założenia tej samej skuteczności klinicznej terapii BSC i PLC, a tym samym wyższej skuteczności TBZ nad BSC (co nie zostało wykazane w AKL wnioskodawcy), postanowiono zamieścić zestawienie kosztów stosowania 30-dniowych terapii TBZ oraz BSC. Obliczenia przeprowadzone przez analityków AOTMiT wskazują, że przy uwzględnieniu wnioskowanego RSS koszt 30-dniowej terapii tetrabenazyną w porównaniu z terapią BSC jest znacznie droższy z perspektywy płatnika publicznego, natomiast tańszy z perspektywy pacjenta.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji dla preparatu Dystardis w pierwszym roku wydatki z perspektywy [REDAKTOWANE] w scenariuszu z RSS. W scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 1,72 mln zł w pierwszym roku i o ok. 2,32 mln zł w drugim roku.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że koszt 30-dniowej terapii z perspektywy NFZ preparatem Dystardis jest znacznie większy niż preparatami klonazepamem i amantadyną. Z perspektywy pacjenta 30-dniowa terapia refundowaną TBZ jest tańsza o ok. [REDAKTOWANE] od terapii klonazepamem i o [REDAKTOWANE] niż leczenie amantadyną.

Główne ograniczenie analizy stanowi przyjęcie większości założeń na podstawie opinii tylko jednego eksperta klinicznego. Jest to istotne zwłaszcza w kontekście dużej rozbieżności pomiędzy wielkością populacji wyznaczonej w oparciu o opinię ekspercką, a w oparciu o dane epidemiologiczne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie cen technologii opcjonalnych. (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet uwzględniono ceny na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było obwieszczenie z dnia 28 sierpnia 2017 r. Jednak w związku z dostępnością obwieszczenia z dnia 25 października 2017 r. w opinii Agencji ceny powinny zostać uaktualnione w oparciu o obecnie obowiązujące obwieszczenie.</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił AE i AWB o ceny na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, a także o dane refundacyjne za okres styczeń 2016-wrzesień 2017.
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) W sposób niewystarczający uzasadniono przyjęcie założenia odsetka samoistnych remisji, tj. nie wyjaśniono dlaczego przyjęto ww. wartość na podstawie publikacji Tarsy 2006;</p> <p>b) Nie uzasadniono na jakiej podstawie przyjęto użyteczność stanu zdrowia dla ciężkiej TD w wariancie optymistycznym.</p>	TAK	W wyjaśnieniu wnioskodawca doprecyzował uzasadnienie przyjęcia odsetka remisji wg publikacji Tarsy 2006. Publikacja ta odnosi się do badania Kane 1986, do którego wnioskodawca nie uzyskał dostępu, jednak o jego wiarygodności, wg wnioskodawcy, świadczy fakt, iż cytowano je w 13 innych publikacjach. Wyjaśniono iż obniżkę użyteczności przy ciężkiej TD w wariancie optymistycznym przyjęto jako medianę obniżek użyteczności z odnalezionych publikacji. Wnioskodawca przyjmuje w wariancie optymistycznym obniżki użyteczności na poziomie niższym od połowy obserwowanych wartości użyteczności.
<p>3. Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> brak wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariantcie oszacowań.</p>	NIE	Wnioskodawca uznał uwagę Agencji za niezasadną w oparciu o fakt, że nie jest wnioskowane jest objęcie preparatu Dystardis bezpłatną refundacją dla pacjentów po 75 roku życia. W opinii Agencji przetestowanie wspomnianego wariantu w analizie wrażliwości jest istotne w kontekście oszacowania maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet.
<p>4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przedstawione uzasadnienie dla zakwalifikowania preparatu Dystardis do nowej grupy limitowej jest nieprawdziwe.</p>	TAK	Uzupełniono uzasadnienie dla zakwalifikowania preparatu Dystardis do nowej grupy limitowej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- nie podano informacji o konflikcie interesów eksperta klinicznego

Analiza kliniczna:

- nie załączono skali wspomnianej w AKL „bilan extrapyramidal”, którą w opinii analityków wykorzystano do oceny częstości powracania objawów pozapiramidowych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Asher 1981	Asher S., Aminoff M., Tetrabenazine and movement disorders, <i>Neurology</i> 1981, 31: 1051-1054
Burke 1982	Burke R.E., Fahn S., Jankovic J., i in., Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs, <i>Neurology (NY)</i> . 1982, (32): 1335-1346
Burke 1989	Burke R.E., Kang U.J., Jankovic J., i in., Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials, <i>Mov Disord</i> . 1989, 4 (2): 157-75
Jankovic 1997	Jankovic J., Beach J., Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders, <i>Neurology</i> . 1997; 48 (2): 358-362
Jankovic 1988	Jankovic J., Orman J., Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias, <i>Neurology</i> . 1988; 38 (3): 391-394
Jankovic 1982	Jankovic J., Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders with Tetrabenazine: A Double-blind Crossover study, <i>Ann Neurol</i> 1982, 11: 41-47
Kang 1986	Kang U.J., Burke R.E., Fahn S., Natural history and treatment of tardive dystonia, <i>Mov Disord</i> . 1986; 1 (3): 193-208
Kazamatsuri 1973	Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine, <i>Am J Psychiatry</i> 1973, 4: 479-483
Kazamatsuri 1972	Kazamatsuri H., Chien C., Cole J., Treatment of Tardive Dyskinesia, I. Clinical Efficacy of a Dopamine-Depleting Agent, Tetrabenazine, <i>Arch Gen Psychiat</i> 1972, 27, 95-99
Kenney 2007	Kenney C., Hunter C., Jankovic J., Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders, <i>Mov Disord</i> . 2007
Kertesz 2015	Kertesz D.P., Swartz M.V., Tadger S. i in., Tetrabenazine for Tardive Tremor in Elderly Adults: A Prospective Follow-up Study, <i>Clinic Neuropharm</i> 2015, 38: 23-25
Miguel 2017	Miguel R., Mendonça M.D., Barbosa R., i in., Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study, <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2017
Ondo 1999	Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J., Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol, <i>Am J Psychiatry</i> 1999, 156 (8): 1279-81
Paleacu 2004	Paleacu D., Giladi N., Moore O., i in., Tetrabenazine treatment in movement disorders, <i>Clin Neuropharmacol</i> . 2004 27 (5): 230-233
Stacy 1993	Stacy M., Cardoso F., Jankovic J., Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias, <i>Neurology</i> 1993
Watson 1988	Watson M., Skelton D., Jamali F., Treatment of tardive dyskinesia: preliminary report on use of tetrabenazine, <i>Can J. Psychiatry</i> 1988, 33: 11-13

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2013	Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology 2013.
PTN 2017	Jarosław Sławek, Monika Białecka, Dominika Dudek, Dariusz Koziorowski, Monika Rudzińska-Bar, Późne dyskinezy polekowe — rekomendacje grupy ekspertów 2017

Pozostałe publikacje

ChPL Dystardis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis
Mosiołek 2014	Mosiołek A., Objawy pozapiramidowe w psychiatrii – diagnostyka i leczenie, <i>Psychiatria</i> 2014, 11, 3: 160-165
Niedźwiedzka 2001	Niedźwiedzka I., Tyczyński K., Późne dyskinezy występowanie, diagnostyka i metody leczenia, <i>Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii</i> , 2001
Niedźwiedzka 1999	Niedźwiedzka I., Tyczyński K., Późne dyskinezy, <i>Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii</i> , 99

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Dystardis stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Dystardis stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Dystardis stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, [REDACTED], Warszawa, 2018.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Dystardis stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, [REDACTED], Warszawa, 2018.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Dystardis stosowanego w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, [REDACTED], Warszawa, 2018.