

## Rekomendacja nr 16/2018

z dnia 9 lutego 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) tabletki, 25 mg, 112 tabletek we wskazaniach: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) we wskazaniach: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna) we wnioskowanych wskazaniach.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dowody naukowe obejmujące w większości porównanie wnioskowanej interwencji z placebo. Nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości dla porównania tetrabenazyny z klonazepamem lub amandatyną, które są uznane za najlepsze leczenie wspomagające i wskazywane jako najczęściej stosowane leki w dyskinezach późnych. Należy mieć na uwadze fakt, że badania włączone do analizy obejmują niewielkie populacje, a część z nich to badania obserwacyjne, zatem poważnym ograniczeniem analizy jest niska jakość badań. Dodatkowo większość badań pochodzi z lat 70./80., a sposób przedstawienia wyników w części badań, uniemożliwia ich weryfikację.

Zgodnie z analizą kliniczną w grupie stosującej tetrabenazynę (TBZ) zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie częstości występowania ustnych ruchów dyskinezy na minutę w porównaniu z placebo (PLC) oraz istotnie statystycznie większą poprawę w grupie TBZ niż w grupie PLC w zakresie oceny ruchów mimowolnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi wyłącznie TBZ lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. best supportive care).

W ramach analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono porównania stosowania TBZ z BSC. W badaniach nie odnotowano zgonów, natomiast raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń psychicznych i zaburzeń układu nerwowego.

Z analizy ekonomicznej, wynika, że wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania TBZ z BSC zarówno bez, jak i z uwzględnieniem mechanizmu

podziału ryzyka jest niższa niż próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Istotnym ograniczeniem analizy jest jednak założenie o skuteczności BSC na poziomie PLC, ponieważ założenie to zostało oparte na badaniach niskiej jakości.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wskazuje, że po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika [redacted]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że populacja uwzględniona przez wnioskodawcę może być niedoszacowana, na co wskazują dane epidemiologiczne.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna), 25 mg, tabletki, 112 tabl, kod EAN: 5909991307271, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowego grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Dyskineza późna (TD – 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-10 dyskineza późna jest oznaczona kodem G24.01.

Dyskinezy polekowe powstają w skutek przewlekłej terapii lekami przeciwpsychotycznymi, prowadzącymi do up-regulacji receptorów dopaminergicznych oraz ich hipersensytyzacji. Powstają w trakcie długotrwałego leczenia neuroleptykami (dłuższej niż 6 miesięcy, mogą pojawić się podczas zmniejszenia dawki lub odstawiania), mają charakter przewlekły, ustępują zaledwie w 5–40% przypadków. Późne dyskinezy rozwijają się nawet u 20% pacjentów leczonych neuroleptykami i mogą utrzymać się nawet do 5 lat po odstawieniu wywołujących je leków.

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 przedstawiane są w klasyfikacji DSM IV (klasyfikacja zaburzeń psychicznych, ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Do oceny późnych dyskinez najczęściej stosowana jest skala AIMS (skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych, ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*), która umożliwia ocenę ruchów mimowolnych w 7 regionach: twarz, wargi i usta, szczęka, język, kończyny górne, kończyny dolne, szyja, barki i broda. 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.

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 oraz 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.

Według danych z Narodowego Funduszu Zdrowia liczba chorych na dyskinezę późną w latach 2013-2016 wahała się pomiędzy 215-242 pacjentów rocznie, natomiast liczba pacjentów otrzymujących leczenie: amantadyną, biperydenem, kwasem walproinowym lub trazodonem, wahała się między 64-84.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie nie ma w Polsce leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej. Wszystkie leki obecnie stosowane w leczeniu dyskinezy późnej, należy uznać za najlepsze leczenie wspomagające (BSC - best supportive care). Część z tych leków jest finansowanych we wskazaniach, które mogą dotyczyć chorych z dyskinezą późną.

Zalecane postępowanie w leczeniu dyskinez obejmują odstawienie oraz w przypadku konieczności dalszego stosowania, zmianę leku neuroleptycznego na inny o mniejszym potencjale wyzwalania TD. Leki stosowane w celu redukcji dyskinez to:

- Amantadyna – krótkotrwanie, jako uzupełnienie leczenia neuroleptykami;
- Klonazepam – krótkotrwanie;
- Ekstrakt z Gingko biloba – dane o skuteczności są ograniczone do pacjentów ze schizofrenią więc nie został uznany przez wnioskodawcę za BSC;

Stosowane są również toksyna botulinowa oraz leczenie za pomocą głębokiej stymulacji mózgu.

Za BSC wnioskodawca uznał: amantadynę, klonazepam, biperyden, gabapentynę, kwas walproinowy, prydynol i trazodon. Według eksperta kwas walproinowy, trazodon oraz busipron nie mają wystarczających rekomendacji do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione przez Agencję wytyczne nie rekomendują leczenia busipronem ze względu na brak dostatecznej ilości dowodów naukowych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Tetrabenazyna jest syntetyczną pochodną benzylocholinolizyny, która powoduje zmniejszenie stężenia dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym. Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia monoamin, w tym dopaminy.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), posiada następujące wskazania do stosowania:

- W hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w płasawicy Huntingтона;
- W leczeniu umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrzępowanie 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 zmian sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniami, w których produkt leczniczy Dystardis (tetrabenazyna) został zarejestrowany (leczenie umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej), jednak nie uwzględnia warunków dot. leczenia lekami przeciwpsychotycznymi.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę skuteczności oparto o 16 badań (w tym o 6 badań eksperymentalnych, 9 badań obserwacyjnych oraz 1 badanie stanowiące serię przypadków):

- 3 pierwotne badania z randomizacją porównujące tetrabenazynę (TBZ) z placebo (PLC):
  - Kazamatsuri 1973; badanie dwuramienne randomizowane, z zaślepioną oceną wyników, jednośrodkowe; okres badania: 26 tygodni (etap I (4 tyg.) – PLC, etap II (18 tyg.) – TBZ, etap III (4 tyg.) – PLC); liczba pacjentów: 6 z TD (13 w całej populacji badanej);
  - Asher 1981; badanie podwójnie zaślepione randomizowane z grupą kontrolną (RCT – randomized controlled trial) cross-over, jednośrodkowe; okres badania: 6 tygodni (etap I (3 tyg.) – TBZ, etap II (3 tyg.) – PLC); etap; liczba pacjentów: 10 z dyskinezą późną (26 w całej populacji badanej);
  - Jankovic 1982; badanie podwójnie zaślepione RCT, cross-over, dwuśrodkowe; okres badania: 12 tygodni (2 fazy po 6 tygodni); liczba pacjentów: 4 z dyskinezą późną (19 w całej populacji badanej).
- 1 pojedynczo zaślepione badanie sekwencyjne porównujące TBZ z PLC:
  - Kazamatsuri 1972; badanie eksperymentalne, sekwencyjne, z zaślepioną oceną wyników, jednośrodkowe; okres badania: 18 tygodni (etap I (4 tyg.) – terapia stosowana dotychczas, etap II (4 tyg.) – PLC, etap III (6 tyg.) – TBZ, etap IV (4 tyg.) – PLC); liczba pacjentów: 24.
- 2 badania jednoramienne:
  - Kertesz 2015; jednośrodkowe; okres badania: 6 tygodni; liczba pacjentów: 10;
  - Ondo 1999; z zaślepioną oceną wyników, jednośrodkowe; średni okres leczenia: 20,3 tygodnia; liczba pacjentów: 20;
- 9 badań obserwacyjnych:

Wśród badań obserwacyjnych wystąpiła heterogeniczność pod względem populacji. W badaniach uwzględniono subpopulacje z rozpoznaniem dyskinezy późnej, dystonii późnej i akatyzzji późnej, co opisano poniżej. Dystonia późna oraz akatyzzja późna należą do objawów dyskinezy późnej, w związku z czym włączenie powyższych badań jest uzasadnione.

  - Badania, w których uwzględniono subpopulacje z dyskinezą późną:
    - Stacy 1993, jednośrodkowe; okres obserwacji: średnio 30,3 miesiąca przy dyskinezie późnej ze współwystępowaniem stereotypii; 25,6 miesiąca

przy dyskinezie późnej ze współwystępowaniem dystonii; podzielone na 2 części: A – 100 pacjentów, B – 76 pacjentów;

- Badania, w których uwzględniono subpopulacje z dystonią późną:
  - Kang 1986, kohortowe, analiza danych z rejestru, jednośrodkowe; liczba pacjentów: 67 (21 leczonych TBZ oraz 12 leczonych BSC);
  - Burke 1982, kohortowe, analiza danych z rejestru; okres obserwacji: 39,6 miesiąca (TBZ) oraz 40,8 miesiąca (BSC); liczba pacjentów: 42 ( 19 leczonych TBZ oraz 11 BSC);
- Badania, w których uwzględniono subpopulacje z akatyzją późną:
  - Burke 1989, kohortowe, analiza danych z rejestru, dwuśrodkowe; okres badania: średnio 27,6 miesiąca; liczba pacjentów: 52 (12 osób leczonych TBZ).
- Badania, w których uwzględniono subpopulacje z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi, z których przedstawiono wyniki dla subpopulacji obejmujących dyskinezę późną, akatyzję późną oraz dystonię późną:
  - Miguel 2017, analiza danych z rejestru, jednośrodkowe; liczba pacjentów: 35; okres obserwacji: mediana 40 miesięcy;
  - Kenney 2007, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe; liczba pacjentów: 149; okres obserwacji: średnio 30 miesięcy;
  - Paleacu 2004, wielośrodkowe; liczba pacjentów: 17 dyskineza późna + 4 akatyzja późna; okres obserwacji: średnio 22 miesiące;
  - Jankovic 1997, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe; liczba pacjentów: dyskineza późna 93 i dystonia późna 82; okres obserwacji: dyskineza późna średnio 35,4 miesięcy i dystonia późna średnio 32,2 miesiąca;
  - Jankovic 1988, długoterminowa obserwacja chorych, jednośrodkowe; okres obserwacji: dyskineza późna średnio 21,1 miesiąca oraz dystonia późna 15,7 miesiąca; liczba pacjentów: 44 dyskineza późna oraz 15 dystonia późna;
- 1 badanie stanowiące serię przypadków:
  - Watson 1988; badanie typu seria przypadków, z zaślepieniem osób oceniających wyniki, jednośrodkowe; okres obserwacji: >4 lata; liczba pacjentów: 23.

Ocena jakości 3 badań randomizowanych, włączonych do analizy, przeprowadzono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration:

- Metoda randomizacji:
  - Niejasne ryzyko popełnienia błędu we wszystkich badaniach;
- Ukrycie kodu randomizacji:
  - Niejasne ryzyko popełnienia błędu we wszystkich badaniach;
- Zaślepienie badaczy i pacjentów:
  - Niskie ryzyko popełnienia błędu: Jankovic 1982 oraz Asher 1981;
  - Wysokie ryzyko popełnienia błędu: Kazamatsuri 1973;
- Zaślepienie oceny efektów:

- Niskie ryzyko zaślepienia oceny efektów: we wszystkich badaniach;
- Niekompletne dane nt. efektów:
  - Niskie ryzyko popełnienia błędu: Kazamatsuri 1973;
  - Wysokie ryzyko popełnienia błędu: Jankovic 1982 oraz Asher 1981;
- Selektywne raportowanie:
  - Niskie ryzyko popełnienia błędu: we wszystkich badaniach.

Badanie jednoramienne Kazamatsuri 1972 zostało ocenione zgodnie ze skalą NICE na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

Badania Kertesz 2015 i Ondo 1999 oceniono w skali NICE na 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

#### *Skuteczność kliniczna*

W ramach skuteczności eksperymentalnej porównano TBZ vs PLC oraz uzyskano następujące wyniki dla poszczególnych punktów końcowych:

- częstość występowania ruchów dyskinetycznych:
  - Badanie 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 grupie TBZ średnia=10,8; w grupie PLC średnia=30; MD=-19,2;
  - Badanie Kazamatsuri 1973 – w grupie TBZ w 18 tygodniu leczenia obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania ustnych ruchów dyskinetycznych na minutę w porównaniu z obserwacją dla 4 tygodnia w grupie PLC; w grupie TBZ średnia=14,5; w grupie PLC średnia=25,7; MD=-11,2;

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/minuta, a w Kazamatsuri 1973 do 20,8 ruchów/minutę.
- ruchy mimowolne:
  - Badanie Jankovic 1982:
    - Istotna statystycznie poprawa w grupie TBZ w zakresie oceny klinicznej ruchów mimowolnych; w grupie TBZ średnia=11,73; w grupie PLC średnia=35,01; MD=-23,28 (95% CI:-31,94;-14,62);
    - Istotna statystycznie poprawa w grupie TBZ w zakresie oceny nagrań wideo ruchów mimowolnych; w grupie TBZ średnia=11,96; w grupie PLC średnia=31,08; MD=-19,12 (95% CI:-37,85;-0,39);
- Częstość powracania objawów pozapiramidowych:
  - Badanie Kazamatsuri 1972 – Autorzy badania wskazują na brak istotności statystycznej zmiany średniej częstości ocenianych za pomocą Pielęgniarskiej Skali Obserwacji Pacjentów na Oddziale (NOSIE-30, ang. *The Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation*).
  - Badanie Kazamatsuri 1973 – Autorzy badania wskazują na brak istotności statystycznej zmiany średniej częstości ocenianych za pomocą skali NOSIE-30.

W ramach skuteczności eksperymentalnej uwzględniającej badania jednoramienne oraz wyniki pojedynczych ramion badań dwuramiennych, oceniano następujące istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby:

- Odpowiedź 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;
- Ocena odpowiedzi na leczenie w skali AIMS:
  - Badanie Ondo 1999 – wykazano istotnie statystyczną poprawę wyniku końcowego względem wyniku początkowego w zakresie:
    - Oceny ruchów mimowolnych w skali AIMS: średni wynik początkowy=17,9; średni wynik końcowy=8,2; MD=9,7 (95% CI:6,6; 12,8);
    - Ocena ogólna w skali AIMS: średni wynik początkowy=9,1; średni wynik końcowy=3,6; MD=5,5 (95% CI:4,55; 6,45);
  - Badanie Kertesz 2015 – brak różnic istotnych statystycznie między wynikiem początkowym a końcowym;
- Stopień nasilenia objawów drżenia późnego w skali oceny drżenia (ang. Tremor Scale, TS)
  - Badanie Kertesz 2015 – Różnica pomiędzy wynikiem początkowym, a wynikiem na koniec badania nie była istotna statystycznie;

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach skuteczności praktycznej oceniano następujące istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby:

- Odpowiedź na leczenie:
  - Badania Kang 1986 oraz Burke 1982 – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ramach szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami przyjmującymi TBZ a BSC;
  - Badania Jankovic 1988 oraz Jankovic 1997 – 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 względem wyników początkowych. U jednego pacjenta w grupie dyskinezy późnej w obu badaniach wystąpiło pogorszenie objawów chorobowych;
  - Badanie Kenney 2007 – u większości pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie stopnia 1-4, jednak pogorszenie nasilenia objawów zaobserwowano u 4% pacjentów;
  - Badania Burke 1982 oraz Burke 1989 – u wszystkich pacjentów obserwowano poprawę w odpowiedzi na leczenie TBZ, lecz w różnym stopniu;
  - Badanie Miguel 2017 – u 8 pacjentów z 35 nie odnotowano odpowiedzi na leczenie TBZ.
- Średnia odpowiedź na leczenie:
  - Jankovic 1988 – (5 (1-5) punktowa skala, wyższy wynik punktowy oznacza zmniejszenie nasilenia objawów); w dyskinezie późnej średnia=2,3 (95%CI:1;4); w dystonii późnej średnia=2,6 (95%CI:2;4);

- Stacy 1993 – (5 (0-4) punktowa skala, wyższy wynik punktowy oznacza mniejszą redukcję lub pogorszenie); w dyskinezie późnej średnia=3,3 (95%CI:2,3;4,3).
- Odpowiedź na leczenie w skali oceny globalnych zmian w ocenie badacza (CGIC):
  - Paleacu 2004 – poprawa została odnotowana u 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:
  - Burke 1989 – u żadnego pacjenta nie uznano za możliwe ostawienia TBZ po ok. 28 miesiącach obserwacji.

### Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów.

W wyniku analizy bezpieczeństwa odnotowano następujące działania lub zdarzenia niepożądane:

- Działania niepożądane ogółem:
  - Miguel 2017 – odnotowano u 21/35 w tym u 14 pacjentów wystąpiły zaburzenia układu nerwowego w postaci parkinsonizmu;
- Zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem:
  - Stacy 1993 – odnotowano u 43/100 w tym u 36 pacjentów wystąpiły zaburzenia układu nerwowego w postaci parkinsonizmu;
- Zdarzenia niepożądane ogółem:
  - Kertesz 2015 – odnotowano u 4/9 pacjentów;
  - Jankovic 1982 – odnotowano u 3/4 pacjentów;
  - Kang 1986 – odnotowano u 9/21 pacjentów;
  - Jankovic 1997 oraz Kazamatsuri 1973 – nie odnotowano.

Pośród 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).

Występowanie depresji w geriatrycznej skali oceny depresji (ang. Geriatric Depression Scale – GDS) zostało ocenione w jednoramiennym badaniu Kertesz 2015. W skali można uzyskać maksymalnie 15 punktów, wyższy wynik świadczy o silniejszych objawach depresji. Średni wynik końcowy wyniósł 5,2 co wskazuje na występowanie depresji w grupie TBZ, natomiast należy dodać, że dostępne są jedynie dane dotyczące wyników końcowych więc niemożliwe jest zweryfikowanie wyników pacjentów przed rozpoczęciem przyjmowania leku.



### 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 wskazują, że:

- 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 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.

W wyniku wyszukiwania komunikatów dot. bezpieczeństwa leczenia tetrabenazyną odnaleziono informacje opublikowane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA). Informacje te dotyczyły zmian w zakresie bezpieczeństwa preparatu Xenazine (tetrabenazyna) zarejestrowanego w leczeniu osób z chorobą Huntingtona, datowane na sierpień 2013:

- 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.
- Dawkowanie powinno być zindywidualizowane i należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki leku, szczególnie monitorując chorego pod kątem wystąpienia opisanych wyżej działań niepożądanych.
- Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania TBZ są: sedacja/senność, zmęczenie, bezsenność, depresja, akatyzyja, lęk i nudności.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla tetrabenazyny pochodzących z Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

Ponadto, 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 (3012), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (1906), zaburzenia układu nerwowego (1725), zaburzenia psychiczne (1551) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (645).



### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W części badań pacjenci mogli stosować dawkę TBZ wielkości 150, a nawet 200 mg, co zgodnie z ChPL Dystardis jest maksymalną dawką. Wielkość DDD dla TBZ wskazana przez WHO wynosi 100 mg, taką maksymalną dawkę dobową wskazują też wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN 2017).
- Brak zastosowania lub brak podanej informacji na temat okresu wymycia w badaniach: Jankovic 1982 i Asher 1981;
- Brak informacji na temat utraty chorych w badaniach Burke 1982 i Jankovic 1982;
- Brak informacji na temat wartości odchyień standardowych w badaniach Jankovic 1972, Kazamatsuri 1972 i Kazamatsuri 1973, w związku z czym niemożliwa była weryfikacja obliczeń;
- Podwójna analiza tej samej populacji w związku z faktem, iż wyniki 16 z 67 pacjentów w badaniu Kang 1986 były wcześniej raportowane także w badaniu Burke 1982, a w badaniu Kazamatsuri 1973 wszyscy pacjenci byli włączeni także do badania Kazamatsuri 1972;
- Różnicowany lub nie podany okres obserwacji w badaniach;
- Zastosowanie zróżnicowanych skal oceny odpowiedzi na leczenie, przez co niemożliwe jest porównanie wyników między badaniami; nie jest również możliwe stwierdzenie czy wyniki uzyskane w skali AIMS można porównać między badaniami, ponieważ opis metodyki w publikacjach Kertesz 2015 oraz Ondo 1999 był zbyt ograniczony;
- Brak informacji w badaniach na temat stopnia nasilenia objawów, co jest istotne w kontekście wnioskowanego wskazania obejmującego postać choroby od umiarkowanej do ciężkiej;
- Różnice w zakresie stosowania leczenia dodatkowego między badaniami, które mogą wpływać na raportowane wyniki;
- Substancje uwzględnione przez wnioskodawcę jako BSC jedynie częściowo pokrywają się z opinią eksperta otrzymaną przez Agencję i odnalezionymi wytycznymi klinicznymi PTN 2017 i American Academy of Neurology (AAN 2013), tym samym ograniczona jest możliwość wnioskowania w zakresie efektywności terapii w warunkach polskiej praktyki klinicznej;
- Brak badań porównujących profil bezpieczeństwa z komparatorem.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W przypadku żadnego wyniku z badań włączonych do analizy, porównujących TBZ z komparatorem, niemożliwe było określenie siły interwencji;
- Brak badań, w których oceniano jakość życia u chorych stosujących TBZ;
- Część badań zostało przeprowadzonych na niewielkich populacjach;
- Porównanie badań z lat 70/80-tych (z których pochodzi część badań) z badaniami z lat współczesnych może być niemiernodajne, ze względu na inne standardy postępowania, oceny oraz opieki.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W celu oceny użyteczności kosztowej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 25 letnim horyzoncie czasowym, który należy uznać za tożsamy z dożywotnim. Wnioskowaną technologię porównano z obecną praktyką kliniczną, jaką jest brak aktywnego leczenia z możliwością zastosowania leczenia wspomagającego. Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- Koszty interwencji (TBZ);
- Koszty komparatorów;
- Koszty monitorowania leczenia;
- Koszty działań niepożądanych.

Koszty podania leków i koszty postawienia diagnozy uznano za nieróżniące.

Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio dla porównania:

- Bez uwzględniania RSS: 65 456 PLN/QALY;
- Z uwzględnieniem RSS: 62 192 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu opłacalności, wynosi z perspektywy NFZ:

- W wariancie bez RSS: 1 052,09 PLN
- W wariancie z RSS: ██████████ PLN

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że 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.

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).

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewność oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny użyteczności kosztowej.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Przyjęta populacja jest zawężona w stosunku do wskazania zawartego we wniosku refundacyjnym, ale zgodna z zarejestrowanym wskazaniem;
- Założenie w modelu analizy, że skuteczność kliniczna placebo oraz terapii BSC jest taka sama. W AKL wnioskodawcy wykazano poprawę skuteczności jedynie wobec PLC, natomiast nie wykazano wyższej skuteczności TBZ względem BSC. 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. Dodatkowo, zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy (na podstawie opinii eksperta) 25% pacjentów z TD nie stosuje aktywnego leczenia, a 75% BSC.
- Przyjęcie założenia korzystnego dla ocenianej interwencji, bazującego na tym, 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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wątpliwości budzi przyjęcie niektórych założeń (koszt i udziały poszczególnych preparatów BSC oraz częstość monitorowania leczenia) na podstawie opinii wyłącznie jednego eksperta;

#### *Obliczenia własne Agencji*

Ponieważ przyjęte założenie o tej samej skuteczności klinicznej terapii BSC i placebo budzi wątpliwości Agencji, zamieszczono zestawienie kosztów stosowania 30-dniowych terapii TBZ oraz BSC. Obliczenia przeprowadzone przez Agencję 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.

Koszt 30 dniowych terapii:

- z perspektywy NFZ: TBZ= [redacted], natomiast BSC=6,85 zł
- Z perspektywy pacjenta: TBZ= [redacted], natomiast BSC=41,08 zł

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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, nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej w 2 letnim horyzoncie czasowym.

Założono, że liczebność pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w nowym scenariuszu będzie wynosić w 1. roku około [redacted] oraz w 2. roku [redacted]. Są to założenia, które przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leków;
- działań niepożądanych (depresja, parkinsonizm);
- monitorowania leczenia.

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, prydinol 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 [REDACTED] (w wariacie podstawowym przyjęto średnią wartość – [REDACTED]).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, lek Dystardis spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - w 1. roku – 1,72 mln PLN;
  - w 2. roku – 2,32 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:

[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wielkość populacji wziętej pod uwagę przez wnioskodawcę na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, jest niedoszacowana względem wielkości populacji obliczonej na podstawie danych epidemiologicznych;
- Szacowanie przejęcia rynku przez preparat Dystardis wyłącznie o opinię jednego eksperta klinicznego;
- Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku nie jest wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania na lek nawet w scenariuszu minimalnym.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny detalicznej leków stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie wnioskodawcy założono, że wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany objęciem refundacją produktu leczniczego

Dystardis zostanie pokryty z oszczędności wynikających z obniżenia o 0,5% ceny urzędowej każdego leku znajdującego się na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii, podczas wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej dla tych preparatów.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się leczenia dyskinezy późnej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne – PTN 2017
- American Academy of Neurology – AAN 2013

Obydwie rekomendacje przedstawiają tetrabenazynę 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.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Jedynie na stronie agencji z Nowej Zelandii odnaleziono informację, że tetrabenazyna (preparat leczniczy Motetis) jest refundowana we wskazaniu drżenie samoistne, płasawica i zaburzenia pokrewne.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Dystardis jest refundowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria i Wielkiej Brytanii. 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1383.2017), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazinum), tabletki, 25 mg, 112 tabletki, kod EAN: 5909991307271, we wskazaniu leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny leku DYSTARDIS (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny leku Dystardis (tetrabenazinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych.
2. Raport nr OT.4330.4.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Dystardis (tetrabenazyna) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. Analiza weryfikacyjna.