



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## 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

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dystardis (tetrabenazyna), 25 mg, tabletki, 112 tabl., kod EAN: 5909991307271, we wskazaniu: leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.*

### Uzasadnienie

#### Problem zdrowotny

*Dyskineza późna (ang. tardive dyskinesia; ICD-10 G24.01.) to zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów w obrębie twarzy i ust oraz nieskoordynowanych ruchów w obrębie tułowia i kończyn. Za jedną z cięższych postaci, niekiedy zagrażającą życiu, uważana jest dyskineza mięśni oddechowych. Objawy dyskinezy późnej są częstym efektem ubocznym przewlekłego leczenia neuroleptykami i mogą utrzymywać się nawet wiele lat od chwili odstawienia leku z tej grupy. Znacząco upośledzają jakość życia chorych. Jako powikłania polekowe zaburzenia tego typu mogą być m. in. skutkiem hipersensytyzacji receptorów dopaminergicznych lub nadmiernej aktywności glutaminergicznej korowo-prążkowiowych dróg projekcyjnych prowadzących do rdzenia.*

*Wśród korzystnych czynników prognostycznych w przypadkach wystąpienia objawów dyskinezy późnej wymienia się młodszy wiek pacjenta, niższe dawki leków przeciwpsychotycznych stosowane w leczeniu przed wystąpieniem objawów, krótszy czas stosowania leczenia i krótszy czas trwania choroby zasadniczej. Do czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia objawów dyskinezy zalicza się podeszły wiek, płeć żeńską, rozpoznanie zaburzeń afektywnych, organiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, wczesne objawy pozapiramidowe, występowanie dyskinez późnych w rodzinie pacjenta, palenie papierosów, cukrzyca. Ryzyko to może być również zależne od charakteru terapii choroby zasadniczej (rodzaj leku,*



wielkość dawek, czas leczenia neuroleptykami, ich wysokie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych). Niezależnie od bardzo szerokiej rozpiętości danych można przyjąć, że dyskineza późna, z uwzględnieniem różnych stopni jej nasilenia występuje u 20 – 35% pacjentów leczonych neuroleptykami. W ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w przypadkach dyskinezy późnej w dostępnych rekomendacjach oraz danych literaturowych zaleca się stosowanie przede wszystkim preparatów zawierających klonazepam lub amantadynę, a także kwasu walproinowego, leków antycholinergicznym oraz leków blokujących kanały wapniowe. W części rekomendacji wymienia się również tetrabenazynę (TBZ).

### Dowody naukowe

Rekomendacja American Academy of Neurology 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, TBZ również można zaliczyć do BSC w leczeniu dyskinezy późnej.

Na podstawie porównania TBZ vs BSC z uwzględnieniem stosowania klonazepamu i amantadyny, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi wyłącznie TBZ lub BSC. Na podstawie badań 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 dyskinetycznych 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 XX wieku 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. Spośród działań niepożądanych w leczeniu z zastosowaniem TBZ raportowano parkinsonizm, akatyzię, senność, splątanie i wysypkę. W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów. Ograniczeniami analizy bezpieczeństwa jest przedstawienie wyników wyłącznie dla TBZ oraz brak porównania bezpieczeństwa stosowania TBZ z lekami stosowanymi w ramach BSC.

#### Problem ekonomiczny

Podjęcie decyzji o refundacji dla preparatu Dystardis z odpłatnością ryczałtową ze strony pacjenta spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Koszt 30-dniowej terapii z perspektywy płatnika publicznego będzie znacznie większy niż preparatami klonazepamu i amantadyny. Z perspektywy pacjenta 30-dniowa terapia refundowaną TBZ jest tańsza.

Główne ograniczenie analizy ekonomicznej stanowi duża rozbieżność pomiędzy wielkością populacji określonej w oparciu o opinię ekspercką, a populacją przewidywaną w oparciu o dane epidemiologiczne.

Rada zwraca również uwagę na fakt, że ograniczone w chwili obecnej wydatki płatnika publicznego na leczenie dyskinezy późnej są skutkiem braku refundacji preparatów stosowanych dotychczas w ramach BSC, ze względu na brak wnioskowanego wskazania wśród wskazań rejestracyjnych dla tych technologii. Jednocześnie refundacja TBZ może zachęcać do jej stosowania, niezależnie od korzyści klinicznych w konkretnych przypadkach klinicznych. Jest to zatem problem systemowy.

#### Główne argumenty decyzji

Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania TBZ nie są jednoznaczne w porównaniu z BSC, a badania w tym zakresie są niskiej jakości. Nie uzasadniają wzrostu wydatków płatnika publicznego. Podkreślenia wymaga fakt, że spośród 31 państw UE i EFTA Dystardis (tetrabenazyna) refundowany jest tylko w dwóch. Korzyści dla pacjenta mogą wynikać jedynie z faktu

*uwzględnienia dyskinezy późnej we wskazaniach rejestracyjnych dla TBZ i ewentualnej refundacji kosztów jej zakupu, a nie z dowodów potwierdzających wyższą jej skuteczność w porównaniu z lekami stosowanymi w ramach BSC.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.4.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Dystardis (tetrabenazyna) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych”. Data ukończenia: 25 stycznia 2018.