



## Rekomendacja nr 79/2018

z dnia 27 sierpnia 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu choroba Huntingtona

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu choroba Huntingtona.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację wnioskowanej technologii medycznej.

Przeprowadzona analiza kliniczna, ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych wysokiej jakości, nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków odnośnie wyższej skuteczności oraz lepszego profilu bezpieczeństwa deutetrabenazyny, w stosunku do tetrabenazyny. Ponadto koszt wynikający z wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Austedo, może być kilkudziesięciokrotnie wyższy niż obecnie refundowanej tetrabenazyny.

W ramach oceny skuteczności w badaniu FIRST-HD odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść deutetrabenazyny (DTB) w porównaniu do placebo (PLC), w ramach kontroli nad ruchami płasawicznymi czy poprawy w ramach powodzenia terapeutycznego mierzonego w skalach PGIC czy CGIC. W badaniu ARC-HD również wykazano istotną statycznie poprawę kontroli nad płasawicą w 8 tygodniu obserwacji. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie FIRST-HD było jedynie porównaniem DTB z PLC, natomiast badanie ARC-HD, gdzie stosowano zarówno TBZ, jak i DTB, było badaniem jednoramiennym.

W wyniku przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa odnotowano, że w większości punktów końcowych, w badaniu FIRST-HD nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu do PLC. Natomiast w badaniu Classen 2017 w ocenie autorów publikacji, stosowanie DTB w porównaniu do TBZ wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia



umiarkowanych do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń neuropsychiatrycznych. Natomiast ze względu na fakt, że w publikacji Classen 2017 przeprowadzono porównanie pośrednie, wyniki te należy traktować z ostrożnością.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do stosowania deutetrabenazyny, natomiast wskazują na stosowanie substancji podstawowej – tetrabenazyny, we wskazaniu choroba Huntingtona.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Austedo (deutetrabenazinum), tabletki á 9 mg we wskazaniu: choroba Huntingtona, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Choroba Huntingtona (inaczej płasawica Huntingtona) to schorzenie ośrodkowego układu nerwowego dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, charakteryzujące się występowaniem otępienia, zaburzeń osobowości i ruchów płasawicznych. Jest to rzadko występujące zaburzenie genetyczne, u którego podstawy leży defekt materiału genetycznego kodującego białko huntingtynę.

Choroba zaczyna się zwykle między 35 i 40 r.ż. Wiek zachorowania może wahać się między 5 a 70 r.ż. Trzy główne objawy kliniczne to: ruchy mimowolne, zaburzenia osobowości i otępienie. Objawy te mogą być obecne od początku choroby lub stopniowo dołączać na przestrzeni lat. Początek choroby jest zwykle niezauważalny, pierwsze objawy obejmują niezgrabność ruchów, niepokój ruchowy, niedbałość, upuszczanie przedmiotów. Dopiero w późniejszym etapie pojawiają się charakterystyczne objawy: płasawica i otępienie.

Częstość występowania ch. Huntingtona w USA i Europie ocenia się na 4-8 przypadków na 100 000 mieszkańców.

Przebieg choroby jest powolny i postępujący. Dominują zaburzenia ruchowe, mogą także występować depresja i napady padaczkowe. Z czasem pojawiają się zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia snu. Chory staje się całkowicie uzależniony od otoczenia. Chorzy przeżywają 15-20 lat od początku choroby.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według wytycznych klinicznych w tłumieniu płasawicy w chorobie Huntingtona najczęściej stosowane i rekomendowane są preparaty należące do następujących klas leków:

- środki hamujące dopaminę, takie jak tetrabenazyna;
- neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, haloperidol, flufenazyna, sulpiryd;
- benzodiazepiny: clonazepam i diazepam;
- leki modulujące transmisję glutaminergiczną: amantadyna, riluzol.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. aktualnie we wskazaniu choroba Huntingtona refundowane są następujące leki, dostępne na receptę: haloperidol, olanzapina oraz tetrabenazyna.

Z informacji zawartych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 17 maja 2018 r., wynika, że w latach 2016-2018 nie wydano zgód na sprowadzenie żadnych produktów leczniczych w analizowanym wskazaniu.

Ekspert kliniczny wskazał, że obecnie 20% pacjentów leczonych na chorobę Huntingtona stosuje tetrabenazynę (TBZ), która została uznana za komparator.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Austedo nie jest zarejestrowany w Polsce, informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie informacji pochodzących z Food and Drug Administration (FDA).

Zgodnie z nimi lek zawiera substancję czynną deutetrabenzazynę będący inhibitorem VMAT2 (pęcherzykowy transporter monoamin, ang. vesicular monoamine transporter).

Dokładny mechanizm, dzięki któremu deutetrabenzazyna (DTB) wywiera działanie przeciw płasawicze, jest nieznany, ale uważa się, że jest związany z jego działaniem zwrotnego wychwytywania monoamin (takich jak dopamina, serotonina, norepinefryna i histamina) w zakończeniach neuronów. Większość krążących metabolitów ( $\alpha$ -dihydrotetrabenzazyna [HTBZ] i  $\beta$ -HTBZ) deutetrabenzazyny są odwracalnymi inhibitorami VMAT2, co powoduje zmniejszenie wykorzystania monoamin w pęcherzykach synaptycznych i wyczerpywanie zapasów monoamin.

Wskazaniem rejestracyjnym Austedo jest leczenie płasawicy związanej z chorobą Huntingtona oraz późnej dyskinezy u dorosłych, zatem wskazanie wnioskowane zawiera się w rejestracyjnym.

### **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.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa deutetrabenzazyny przeprowadzono na podstawie opisanych poniżej dowodów naukowych:

- FIRST-HD (Frank 2016) – badanie rejestracyjne produktu Austedo; wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepienie badanie kliniczne III fazy; oceniające skuteczność i bezpieczeństwo deutetrabenzazyny w porównaniu do placebo w chorobie Huntingtona; okres obserwacji: 13 tygodni; liczba pacjentów: 90 (DTB – 45; PLC – 45);
- ARC-HD (Frank 2017) – badanie wciąż trwające; wieloośrodkowe, jednoramienne III fazy; celem badania jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności zmiany leczenia z tetrabenazyny na deutetrabenzazynę u pacjentów z płasawicą w przebiegu choroby Huntingtona; okres obserwacji: 8 tygodni; liczba pacjentów: 37-ocena bezpieczeństwa; 36-ocena skuteczności; 26 osób (70%) w chwili rozpoczęcia badania przyjmowało antydepresanty;

Badanie FIRST-HD oceniono według kryteriów Cochrane na badanie o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego w ramach każdej z analizowanych domen.

Badanie ARC-HD oceniono za pomocą skali NICE, gdzie badanie uzyskało 6/8 punktów. Punkty nie zostały przyznane ze względu na brak informacji czy pacjenci byli włączani kolejno oraz na fakt, że nie wyniki nie były przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów.

Dodatkowo przedstawiono 1 badanie nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu, ale odnoszące się do wnioskowanej technologii lekowej:

- Claassen 2017 – celem badania było pośrednie porównanie bezpieczeństwa DTB i TBZ w leczeniu choroby Huntingtona; do porównania włączono badanie FIRST-HD dla DTB oraz TETRA-HD dla TBZ; oba badania były 12-tygodniowymi próbami, w których skuteczność i bezpieczeństwo DTB lub TBZ porównywano do placebo;

W badaniach zastosowano następujące skale i kwestionariusze:

- UHDRS (ang. Unified Huntington Disease Rating Scale) dot. ruchów płasawicznych - podskala, która ocenia ciężkość płasawicy w 5 obszarach: twarz, mowa (usta, język), tułów, górne oraz dolne kończyny. Dla każdego obszaru przypisuje się płasawicy stopień nasilenia: 0-brak, 1-lekka/przerywana, 2-łagodna/zwyczajna lub umiarkowana/przerywana, 3-umiarkowana/zwyczajna, 4-znaczna, przedłużona. Wynik dla tej podskali jest sumą wyników poszczególnych obszarów;
- PGIC i CGIC (ang. Patient Global Impression of Change; ang. Clinical Global Impression of Change) – w ramach oceny zastosowano 7-punktową skalę Likerta w zakresie od "znaczna poprawa" do "znacznie gorszy". Zadawane pacjentowi pytanie w PGIC brzmiało: „W odniesieniu do ogólnych objawów choroby Huntingtona, jak opisałbyś swój stan teraz w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem badania?” W skali CGIC było sformułowane podobnie z tym że skierowane do badacza. W obu skalach sukces terapeutyczny zdefiniowano jako „duża” lub „bardzo duża” poprawa w 12 tygodniu;
- SF-36 (ang. 36-item Short Form) – Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Wyższy wynik wskazuje poprawę;
- Test równowagi Berga BBS (ang. Berg Balance Scale) - Skala służąca ocenie równowagi. Obejmuje ona 14 prostych zadań (maksymalna liczba punktów – 56). Testy obejmują m.in. stanie na obu nogach, a następnie na jednej nodze, siadanie, wchodzenie na stopień, obrót wokół osi oraz test sięgania. Wyższy wynik wskazuje na lepszą równowagę.

### *Skuteczność*

#### Badanie FIRST-HD

W ramach kontroli ruchów płasawicznych (mierzonych za pomocą skali UHDRS) odnotowano różnicę istotną statystycznie o 2,5 pkt na korzyść grupy otrzymującej DTB w porównaniu do grupy otrzymującej PLC: różnica= -2,5 (95% CI: -3,7; -1,3);

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy otrzymującej DTB w porównaniu do grupy otrzymującej PLC w ramach:

- skali PGIC: różnica=31,1% (95% CI: 12,4;49,8);
- skali CGIC: różnica = 28,9% (95% CI: 11,4; 46,4);

- kwestionariusza SF-36: różnica = 4,34 pkt. (95% CI: 0,4; 8,3);
- Motoryki mierzonej w podskali UHDRS: średnia różnica = -4,0 pkt (95% CI: -6,5; -1,5);
- Procentowej zmiany dotyczącej ruchów płasawicznych: różnica = -21% (95% CI: -30; -11).

W ramach testu równowagi Berga nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między DTB i PLC.

#### Badanie ARC-HD

Istotną statystycznie poprawę kontroli nad ruchami płasawicznymi uzyskano w 8. tygodniu względem początkowej średniej wartości (12,5 pkt (SD=5,2): zmiana o 2,1 pkt (SD=8,7)). Nie odnotowano poprawy istotnej statystycznie w 1. i 4. tygodniu badania.

W zakresie czynności motorycznych odnotowano istotną statystycznie średnią redukcję wyniku w 1. tygodniu względem wartości początkowej (37,7 pkt (SD=18,6)), natomiast dla 4. oraz 8. tygodnia różnica nie była istotna statystycznie.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie FIRST-HD

Liczba pacjentów, którzy raportowali depresję bądź jej pobudzenie nie różniła się istotnie między grupami. Jeden pacjent w każdej z grup zgłosił obecność myśli samobójczych.

Poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 1 (2.2%) chorego w każdej grupie: pacjent otrzymujący DTB doświadczył zapalenia pęcherzyka żółciowego oraz pobudzenia depresji, natomiast u osoby z grupy placebo odnotowano zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej DTB w porównaniu do PLC w zakresie zaburzeń połykania: różnica = -1.5 pkt, 95% CI: -2.7; -0.3).

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy badanymi grupami odnośnie zmiany między wartością bazową a wynikiem w fazie podtrzymania dawki dla Skali Akatyzi Barnesesa, Skali Senności Epworth, podskali UPDRS dotyczącej mówienia, Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych oraz Skali Lęku i Depresji. Ponadto, nie wystąpiły klinicznie istotne różnice pomiędzy badanymi pod względem zmian w parametrach laboratoryjnych, czynności życiowych i EKG.

Ponadto nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach ogólnej liczby zdarzeń niepożądanych oraz dotyczących aspektów psychicznych i systemu nerwowego.

Zdarzenia były przeważnie lekkie do umiarkowanych i doprowadziły do zmniejszenia dawki u 3 (6.7%) pacjentów w obu grupach.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym wśród przyjmujących DTB była senność, która ustąpiła bez konieczności zmniejszenia dawki.

#### Badanie ARC-HD

W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu.

U 20 (54%) uczestników badania odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Nie raportowano zdarzeń, które pogorszyły kontrolę nad płasawicą. Zaobserwowano 4 (11%) zdarzenia powodujące redukcję dawki oraz 1 (3%) prowadzące do wstrzymania DTB, jednak nie spowodowały one rezygnacji z badania. Nie wystąpiły klinicznie istotne różnice w parametrach laboratoryjnych, czynności życiowych, masie ciała oraz EKG między początkiem badania a 8. tygodniem. 2 przypadki łagodnej depresji mogły być w ocenie badacza związane z leczeniem. 9 pacjentów doświadczyło senności, w tym 6 (67%) łagodnego stopnia. Wśród pozostałych 3 przypadków, 1 wymagał obniżenia dawki, a 1 wstrzymania leczenia. U 1 (3%) chorego wystąpiło poważne odwodnienie, prawdopodobnie związane z terapią, jednak zostało ono

opanowane, a pacjent kontynuował udział w badaniu bez zmian w dawkowaniu. Dysfagia nie była raportowana jako zdarzenie niepożądane a wynik dotyczący zaburzeń połykania nie zmienił się istotnie podczas badania.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

##### Claassen 2017

Odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia umiarkowanych do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń neuropsychiatrycznych (pobudzenia, aktywności, depresji/pobudzenia depresji, senności/ospałości, bezsenności oraz parkinsonizmu).

Ponadto, leczenie DTB wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem redukcji dawki oraz wstrzymania leczenia.

Informacje opublikowane przez FDA odnośnie produktu leczniczego Austedo wskazują że:

- Produkt może zwiększać ryzyko depresji oraz myśli i zachowań samobójczych, zatem należy ocenić to ryzyko w stosunku do klinicznej potrzeby leczenia płasawicy. Ponadto pacjent wymaga monitorowania pod tym kątem;
- Należy zachować szczególną uwagę podczas leczenia pacjentów z depresją oraz myślami i próbami samobójczymi w przeszłości;
- Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów ze skłonnościami samobójczymi oraz nieleczoną lub nieadekwatnie leczoną depresją;

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości badań zawierających bezpośrednio orównanie DTB z TBZ, w związku z czym utrudnione jest wnioskowanie na temat różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wskazanych terapii. W zakresie skuteczności jedyne odnalezione badanie RCT zawiera porównanie z placebo. Drugie włączone badanie stanowi próbę jednoramieną. Natomiast badanie włączone do analizy bezpieczeństwa zawiera wyniki porównania pośredniego, które ze względu na założenia jest porównaniem o ograniczonej wiarygodności.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **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.

Według danych Ministerstwa Zdrowia koszt jednego opakowania Austedo, tabl. 9 mg, 60 szt. to około 14 890,00 PLN.

Na podstawie powyższych danych oraz informacji uzyskanych na podstawie komunikatów DGL oszacowano, że:

- Koszt refundacji 1 mg substancji czynnej wynosi:
  - w przypadku produktu leczniczego Austedo – 27,57 PLN;
  - w przypadku produktu leczniczego Tetmodis (tetrabenazyna) – 0,21 PLN.
- Koszt refundacji za dzienną dobową dawkę (DDD) w zależności od dawkowania wynosi:
  - w przypadku produktu leczniczego Austedo – od 827,22 PLN do 1323,5 PLN;
  - w przypadku produktu leczniczego Tetmodis – od 12,74 PLN do 21,33 PLN.

Powyższe oszacowania zakładają dzienną dobową dawkę dla Tetmodis na poziomie od 59.7 mg do 100 mg. Dzienna dobową dawkę dla Austedo została ustalona na 15 mg i 24 mg 2 razy dziennie, zgodnie z przyjętym schematem zmiany substancji czynnej z TBZ na DTB.

#### *Ograniczenia analizy*

Oszacowania zostały dokonane na podstawie kosztu 1 opakowania wnioskowanego produktu leczniczego, który jest kosztem przybliżonym.

#### **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.*

Nie dotyczy.

#### **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.

Na podstawie opinii eksperta przyjęto założenie, że wydanie zgód na refundację produktu leczniczego Austedo w ramach importu docelowego, może spowodować przejęcie 50% udziału populacji stosującej produkt leczniczy Tetmodis, czyli od 157 do 264 pacjentów zacznie stosować Austedo. Biorąc pod uwagę powyższe wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Austedo wyniosą od 47 505 718 PLN do 127 318 507 PLN w zależności od populacji oraz przyjętego kosztu DDD.

#### Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak możliwości precyzyjnego oszacowania populacji docelowej, między innymi ze względu na brak danych dotyczących osób przyjmujących haloperidol i olanzapinę. Wykorzystane w obliczeniach wielkości populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta odnoszącej się do przejęcia udziału pacjentów przyjmujących tetrabenazynę.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### 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.*

Nie dotyczy.

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

W toku wyszukiwania odnaleziono łącznie 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Huntington's Disease Society of America, HDSA 2011 (USA);
- Huntington Society of Canada, HSC 2013 (Kanada);
- American Academy of Neurology, AAN 2012 (USA);
- Huntington's Disease Association of Ireland, HDAI 2010 (Irlandia);



- Huntington Disease Association, HDA 2009 (Wielka Brytania).

W żadnych wytycznych nie odniesiono się do stosowania deutetrabenazyny. W odnalezionych dokumentach opisywano stosowanie pierwotnej postaci wnioskowanej technologii – tetrabenazyny jako skutecznego preparatu zmniejszającego nasilenie płąsawicy - ruchów mimowolnych spotykanych u pacjentów z HD.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Austedo.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17.05.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.2027.2018.1.AK) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Austedo (deutetrabenazinum), tabletki á 9 mg we wskazaniu: choroba Huntingtona, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. 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 81/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu: choroba Huntingtona.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu: choroba Huntingtona.
2. Opracowanie nr: OT.4311.25.2018 z dnia 14 sierpnia 2018 r., Austedo (deutetrabenazinum) we wskazaniu choroba Huntingtona, opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.