



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 48/2021 z dnia 22 marca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tetrabenazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tetrabenazyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.

Uzasadnienie

Opinia dotyczy substancji czynnej tetrabenazyna. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest jeden lek zawierający tetrabenazynę – produkt Tetmodis. Lek ten jest zarejestrowany we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona i refundowany w ramach refundacji aptecznej, z poziomem odpłatności ryczałt.

Drugi lek zawierający tetrabenazynę (Dystardis) zarejestrowany jest we wskazaniach hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona i leczenie umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej, pomimo redukcji dawki/zmiany leku przeciwpsychotycznego. Dystardis nie jest w Polsce refundowany.

Dystonia jest chorobą układu ruchowego, związaną z niekontrolowanym powolnym skurczem mięśni szkieletowych o charakterze obrotowym lub zwrotnym o stałym, przewidywalnym wzorcu ruchowym prowadzącym do nieprawidłowej postawy ciała. Ruchy dystoniczne mogą przypominać mioklonie, gdy skurcze mięśni są szybkie i krótkotrwałe, lub mogą imitować drżenie, gdy skurcze mięśni są powtarzalne i rytmiczne. Ruchy dystoniczne mogą obejmować jedną lub wiele części ciała. Częstość występowania dystonii pierwotnej w populacji ogólnej szacuje się na poziomie ok. 15-30 / 100 000 mieszkańców, natomiast częstość występowania dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawicznymi jest trudna do ustalenia.



Nie odnaleziono badań raportujących odrębne dane dotyczące stosowania TBZ w populacji pacjentów z dystonią uogólnioną z ruchami mimowolnymi płasawiczymi. Wyniki łączne, dotyczące populacji pacjentów z dystonią różnego rodzaju, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną, podano w badaniach retrospektywnych: Jankovic 1997, Paleacu 2004, Kenney 2007, Miguel 2017.

W badaniu Jankovic 1997 podano informację, iż nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie TBZ między typami dystonii. Znaczną redukcję nasilenia objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych oraz doskonałą poprawę w funkcjonowaniu stwierdzono u 48/108 (45%) pacjentów z różnymi typami dystonii idiopatycznej. U dwóch pacjentów stwierdzono pogorszenie w nasileniu objawów nieprawidłowych ruchów motorycznych i/lub pogorszenie w funkcjonowaniu. U pacjentów z dystonią późną odnotowano znaczą poprawę u 83 z 94 (89%) pacjentów podczas pierwszej oraz u 79 z 94 (85%) na ostatniej wizycie po zastosowaniu terapii TBZ.

Natomiast w badaniu Paleacu 2004 podano wyniki dla subpopulacji pacjentów z dystonią tułowia, w tym pacjentów z dystonią uogólnioną. Poprawę stanu klinicznego raportowano u 12/26 (46%) z ocenianych chorych. Znaczną, umiarkowaną, łagodną poprawę raportowano odpowiednio u 2/26 (8%), 7/26 (27%), 3/26 (12%) pacjentów. Pogorszenie stwierdzono u 5/26 (19%) pacjentów, natomiast brak odpowiedzi na leczenie u 8/26 (31%) analizowanych pacjentów.

W badaniu Kenney 2007 również nie raportowano odrębnych danych dotyczących pacjentów z dystonią uogólnioną. Jednocześnie znaczącą lub umiarkowaną odpowiedź na leczenie obserwowano u ok. 69% pacjentów z dystonią.

Do badania Miguel 2017 włączono 6 pacjentów z dystonią, w tym 2 dystonią uogólnioną. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 5/6 (83%) analizowanych pacjentów. W badaniu nie raportowano odrębnych danych dotyczących pacjentów z dystonią uogólnioną.

Podsumowując, w powyższych badaniach poprawę w wyniku leczenia tetrabenazyną odnotowywano u około połowy chorych, 1/3 nie reagowała na leczenie, u pozostałych stan się pogorszył.

Analiza bezpieczeństwa: podsumowując dostępne badania, działania niepożądane występowały u większości badanych. Były to senność/zmęczenie, parkinsonizm, depresja, bezsenność, nerwowość/niepokój, akatyzja.

Należy podkreślić, że włączone badania cechują się poważnymi ograniczeniami, a żadne z nich nie odnosiło się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania substancji czynnej tetrabenazyna we wnioskowanej populacji, czyli wśród pacjentów z dystonią uogólnioną. W żadnym z odnalezionych opracowań nie zidentyfikowano zaleceń

odnoszących się bezpośrednio do leczenia dystonii uogólnionej z ruchami mimowolnymi płasawicznymi. W wytycznych EFNS 2011 dotyczących leczenia dystonii pierwotnych wskazano, iż z powodu braku wystarczających dowodów nie ma możliwości wydania rekomendacji dotyczących stosowania leków antydopaminergicznych (w tym tetrabenazyny) leków przeciwpadaczkowych oraz leków przeciwcholinergicznych. W zaleceniach ANN 2019 oraz PTN 2019 jako potencjalnie skuteczne opcje farmakoterapii w leczeniu syndromów późnych, w tym m. in. dystonii późnej, wymienia się tetrabenazynę (poziom rekomendacji C), amantadynę (poziom rekomendacji C) oraz klonazepam (poziom rekomendacji B). Jako terapię zalecaną w leczeniu ogniskowej/segmentalnej dystonii polekowej we wszystkich opisywanych wytycznych wskazuje się wstrzyknięcia toksyny botulinowej (BoNT), a głęboką stymulację mózgu (DBS) jako dobrą opcję w przypadku jej nieskuteczności.

Problem ekonomiczny

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktów zawierających tetrabenazynę, w zależności od dawkowania, szacunkowy koszt rocznej terapii, z perspektywy NFZ, wyniesie w wariacie minimalnym (populacja 80 pacjentów) od blisko 300 tys. PLN do blisko 870 tys. PLN. W wariacie maksymalnym (populacja 2800 pacjentów), z perspektywy NFZ, szacunkowy koszt wyniesie od 10,4 mln PLN do 30,3 mln PLN. Szacunkowe roczne koszty, z perspektywy wspólnej, wyniosą w wariacie minimalnym od ok. 300 tys. zł do ok. 870 tys. PLN, a w wariacie maksymalnym od 10,5 mln PLN do 30,5 mln PLN.

Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi m. in. ze zróżnicowanego dawkowania tetrabenazyny oraz niepewności danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji.

Główne argumenty decyzji

1. Dostępne badania cechują się poważnymi ograniczeniami i nie odnoszą się bezpośrednio do populacji osób z dystonią uogólnioną, z ruchami mimowolnymi płasawicznymi.
2. Tylko jedno wytyczne kliniczne, z siłą rekomendacji C, wskazują tetrabenazynę jako opcję terapeutyczną we wskazaniu dystonia późna.
3. Bardzo duża niepewność co do kosztów refundacji (od 300 tys. do 30,5 mln zł).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4220.57.2021 „Tetrabenazyna we wskazaniu: dystonia uogólniona z ruchami mimowolnymi pląsawiczymi”. Data ukończenia: 17 marca 2021 r.