



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tetmodis (tetrabenazyna)
we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia
motoryczne w chorobie Huntingtona**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-13/2012

Data ukończenia: 13 września 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK	■	TAK
[REDACTED]	NIE	■	nd
[REDACTED]	NIE*	■	nd
[REDACTED]	TAK	■	TAK
[REDACTED]	NIE	■	nd
[REDACTED]	NIE	■	nd

* [REDACTED]

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

1. [REDACTED]

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AIMS - (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*) skala oceny ruchów mimowolnych

AST - aminotransferaza asparaginianowa

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

CCA – (ang. *cost-consequences analysis*) – analiza kosztów-konsekwencji

CGI – (ang. *Clinical Global Impression*) skala ogólnej poprawy klinicznej

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CUA - (ang. *cost-utility analysis*) analiza kosztów-żyteczności

HAL – haloperidol

HD – (ang. Huntington's disease) choroba Huntingtona

ICUR – (ang. *incremental cost-utility ratio*) - inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

ns – nieistotny statystycznie

OLA – olanzapina

Przyp. analit. – przypis analityka

RIS - risperidon

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SD – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe

SUL – sulpiryd

TBZ - tetrabenazyna

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TFC – (ang. *Total Functional Capacity*) – skala całkowitej sprawności

TIA - tiapryd

UHDRS – (ang. *Unified Huntington's Disease Rating Scale*) – skala nasilenia objawów choroby Huntingtona

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

■ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

■ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	19
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	39
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	58
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	65
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	65
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	68
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	68
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	68
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	72
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	72
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	73
11. Opinie ekspertów.....	74
12. Kluczowe informacje i wnioski	76
13. Źródła.....	79
14. Załączniki	80

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 15.05.2012, MZ-PLA-460-12525-163/KKU/12

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Tetmodis (tetrabenazyna) 25 mg, tabletki, 112 sztuk

Wnioskowane wskazanie: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione
-

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Orpha-Devel Handels und Vetriebs GmbH

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Orpha-Devel Handels und Vetriebs GmbH

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak innych produktów leczniczych zawierających tetrabenazynę (na podstawie <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. +pharma arzneimittel gmbh – Setinin (kwetiapina), Synza (olanzapina)
2. Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. - Quetiapine Accord (kwetiapina), Olanzapine Accord (olanzapina)
3. Actavis Group PTC ehf. – Olanzapin Actavis (olanzapina), Olanzin (olanzapina)
4. Adamed Sp. z o.o. – Kwetaplex (kwetiapina), Olanzapine Adamed (olanzapina), Ranofren (olanzapina), Zolafren (olanzapina), Zolafren-Swift (olanzapina)
5. Apotex Europe B.V. - ApoTiapina (kwetiapina), Olanzapine Apotex (olanzapina), Apo-Risperid (rysperydon)
6. Arrow Poland S.A. – Quetiapine Arrow (kwetiapina), Olanzapine Arrow (olanzapina), Risperidone - Arrow 1, 2, 3, 4 (rysperydon)
7. Aspen Pharma Trading Limited – Olanzapina Aspen (olanzapina)
8. AstraZeneca UK Ltd. – Seroquel (kwetiapina)
9. AXXON Sp. z o.o. – Kefrenex (kwetiapina)
10. Biogened S.A – Gentiapin (kwetiapina), Lanzapin (olanzapina)
11. Blubit sp. z o.o. – Olanzapina Olpin (olanzapina)
12. Bluefish Pharmaceuticals AB – Olanzapine Bluefish (olanzapina)
13. Celon Pharma Sp. z o.o. – Ketrel (kwetiapina), Olasyn (olanzapina)
14. Egis Pharmaceuticals Plc. – Ketiapt (kwetiapina), Egolanza (olanzapina), Olanzapine Egis (olanzapina), Olzin (olanzapina), Rileptid (olanzapina)
15. Eli Lilly Polska Sp. z o.o. – Olanzapina Lilly (olanzapina)
16. Eli Lilly Nederland B.V. – Zypadhera (olanzapina), Zyprexa (olanzapina), Zyprexa Velotab (olanzapina)
17. Farmacom Sp. z o.o. – Risset (rysperydon)
18. Galenicum Health, S.L. – Olanzapine Galenicum (olanzapina)
19. Gedeon Richter Plc. – Nantarid (kwetiapina)
20. Gedeon Richter Polska Sp. Z o.o. – Parnassan (olanzapina)
21. Generics [UK] Ltd. – Etiagen (kwetiapina), Arkolamyl (olanzapina), Olanzapine Mylan (olanzapina)
22. GlaxoSmithKline Export Ltd. – Poetra (kwetiapina)
23. Glenmark Generics (Europe) Ltd. – Olanzapine Glenmark (olanzapina)
24. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Vorta (kwetiapina), Sanza (olanzapina), Olazax (olanzapina)
25. HEXAL AG – Olanzapin (olanzapina)
26. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Quentapil (kwetiapina), Zopridoxin (olanzapina), Ziperid (rysperydon)
27. Invent Farma, S.L. – Quetiapine Invent Pharma (kwetiapina), Olanzapina Viketo (olanzapina), Olanzapina TZF (olanzapina)
28. IWA Consulting ApS – Nykob (olanzapina)
29. Jacobsen Pharma A/S – Olanzapina jacobsen (olanzapina)
30. Janssen-Cilag International N.V. – Rispolept (rysperydon)
31. Krka d.d., Novo mesto – Kventiax (kwetiapina), Olanzapin Krka (olanzapina), Zalasta (olanzapina)
32. Medana Pharma S.A. – Pinexet (kwetiapina)
33. Medis ehf. – Quetiapine Medis (kwetiapina), Quetilis (kwetiapina), Trylan ODT (olanzapina)
34. Neopharma Ltd. – Olanzapine Neopharma (olanzapina)
35. neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Kwetiapina Neuropharma (kwetiapina)
36. Orion Corporation – Ketipinor (kwetiapina), Anzarin (olanzapina), Orizon (rysperydon)
37. Pfizer Europe MA EEIG – Quetiapine Pfizer (kwetiapina)
38. QUISISANA Pharma Deutschland GmbH – Kozylex (olanzapina), Lazapix (olanzapina), Risperidon AURUS (rysperydon)
39. PRO.MED.CS. Praha a.s. – Quepsan (kwetiapina)
40. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. – Olanzapina Ranbaxy (olanzapina), Olanzaran (olanzapina), Ranperidon (rysperydon)
41. ratiopharm GmbH – Quetap (kwetiapina), Olanzapin-ratiopharm (olanzapina), Risperatio Oro (rysperydon)
42. Sandoz GmbH – Zapilux (olanzapina), Rispolux (rysperydon)
43. Sanofi-Aventis France – Tiapridal (tiapryd)
44. Sanovel Holding B.V. – Olanzapine Sanovel (olanzapina)
45. STADA Arzneimittel AG – Olanzapina Stada (olanzapina), Stadaquel (kwetiapina), Risperidon Stada (rysperydon), Stadarisp (rysperydon)
46. Sun-Farm Sp. z o.o. – Quetiser (kwetiapina), Olanzamin (olanzapina)
47. SymPhar Sp. z o.o. – Symquel (kwetiapina), Symperid (rysperydon)
48. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Olanzapina TZF (olanzapina)
49. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Kwetax (kwetiapina), Loquen (kwetiapina), Sulpiryd Teva (sulpiryd)
50. Teva Pharma B.V. – Olanzapine Teva (olanzapina)
51. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. – Kwetitor (kwetiapina), Olzapin (olanzapina), Risperon (rysperydon)
52. Vipharm S.A. – Bonogren (kwetiapina), Olpinat (olanzapina), Risperidon Vipharm (rysperydon)
53. Vale Pharmaceuticals Ltd – Geldoren (kwetiapina)
54. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Decaldol (haloperidol), Haloperidol WZF (haloperidol), Haloperidol WZF 0,2% (haloperidol)
55. Wöerwag Pharma GmbH & Co. KG – Risperigamma (rysperydon)
56. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Ketiap (kwetiapina), Zola.Xa (olanzapina), Zola.Xa Rapid (olanzapina), Ryspolit (rysperydon)
57. Zakłady Farmaceutyczne „UNIA” Spółdzielnia Pracy – Haloperidol UNIA (haloperidol)
58. Zentiva k.s. – Bloonis (olanzapina)

Źródło: <http://indeks.mp.pl> [dostęp 16.07.2012r.]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Historia korespondencji z MZ:

Zlecenie MZ, pismo z dnia 15 maja 2012 r., znak MZ-PLA-460-12525-163/KKU/12

Analizy załączone do wniosku:

[redacted] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza kliniczna. [redacted]

[redacted] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza ekonomiczna. [redacted]

[redacted] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia oraz Analiza racjonalizacyjna. [redacted]

[redacted] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza problemu decyzyjnego [redacted]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

Wymagania minimalne

Pismem z dnia 18 czerwca 2012 r. (AOTM-OT-4350-13(12)/TG/2012), Agencja poinformowała Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

Pismem z dnia 19 czerwca 2012 r. (MZ-PLR-460-15159-4/KB/12), Ministerstwo Zdrowia poinformowało Podmiot Odpowiedzialny (Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH) o niezgodnościach przedłożonych analiz. Pismem z dnia 3 września 2012 r. podmiot odpowiedzialny przekazał Agencji uzupełnione analizy.

Argumenty za objęciem refundacją

W złożonym wniosku, w Załączniku nr 1 do wniosku – „Uzasadnienie wniosku i proponowanej ceny”, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje:

- Tetrabenazyna jest pierwszym lekiem wskazanym w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona i jest jedyną opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu.
- W aktualnej praktyce klinicznej leczenia choroby Huntingtona w Polsce stosuje się leki z grupy neuroleptyków, wszystkie niezarejestrowane w tym wskazaniu. To oznacza, że chorzy cierpiący z powodu choroby Huntingtona nie mają dostępnej żadnej właściwej leczeniu tej choroby farmakoterapii.
- Skuteczność i bezpieczeństwo tetrabenazyny zostały ocenione w wysokiej jakości randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu tym wykazano, że oceniana technologia medyczna zmniejsza nasilenie ruchów płasawicznych oraz poprawia ogólny stan chorego.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tetrabenazyna jest po raz pierwszy przedmiotem oceny w Agencji

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

30 lipca odbyło się 18 posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego zostało przygotowane stanowisko w sprawie wydania przez Ministra Zdrowia z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków stosowanych w neurologii.

Treść stanowiska:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych [ORP_155/2012].

Wśród leków, które miałyby być refundowane w chorobie Huntingtona znalazły się: haloperidol (dodane wskazanie off-label: Choroba Huntingtona) oraz olanzapina (dodane wskazanie off-label: Zaburzenia ruchowe (pląsawica) w HD) [przyp. analit.]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Choroba Huntingtona (ICD-10 G10) jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominująco, cechującą się ruchami pląsawiczymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości. Głównym objawem są ruchy pląsawicze [Szczeklik 2011]. W przebiegu choroby mogą występować również inne hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne, jak dystonia [Rowland 2008].

Epidemiologia

Częstość występowania ch. Huntingtona w USA i Europie ocenia się na 4-8 przypadków na 100 000 mieszkańców. [Rowland 2008]. Brak dostępnych pozostałych wskaźników epidemiologicznych dotyczących ch. Huntingtona.

Etiologia i patogeneza

Przyczyną choroby są mutacje genu *HD* kodującego białko zwane huntingtyną. Zmiany patologiczne obejmują głównie jądro ogoniaste, skorupę i korę mózgową. Ruchy pląsawicze przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABA-ergicznego [Szczeklik 2011].

Obraz kliniczny

Choroba zaczyna się zwykle pomiędzy 35 i 40 r.ż. Wiek zachorowania może wahać się pomiędzy 5 a 70 r.ż. Trzy główne objawy kliniczne choroby to: ruchy mimowolne, zaburzenia osobowości i otępienie. Objawy te mogą być obecne już od początku choroby lub stopniowo dołączać się do innych na przestrzeni lat. Początek choroby jest zwykle podstępny, pierwsze objawy obejmują niezgrabność ruchów, upuszczanie przedmiotów, niepokój ruchowy, rozdrażnienie, niedbałość oraz zaniedbywanie obowiązków. Dopiero w dalszej kolejności pojawiają się charakterystyczne objawy choroby: pląsawica i otępienie. Nierzadko występują objawy psychotyczne, depresja i lekkomyślne zachowanie. Czas trwania choroby wynosi przeciętnie ok. 15 lat, szybszy przebieg obserwuje się u chorych z początkiem zachorowania w młodszym wieku [Rowland 2008].

Ruchy pląsawicze

Najbardziej charakterystyczną cechą choroby jest występowanie ruchów mimowolnych, które sprawiają wrażenie bezcelowych i nagłych, ale wolniejszych i mniej gwałtownych niż mioklonie. Ruchy pląsawicze występują w sposób przypadkowy, obejmując stopniowo różne części ciała. Mogą dotyczyć zarówno części proksymalnych, jak i dystalnych kończyn, a także mięśni osiowych. We wczesnym, mniej zaawansowanym stadium choroby, mogą pojawić się grymasy twarzy, marszczenie czoła, wzruszanie ramionami i szarpiące ruchy kończyn. Ruchy rzekomo celowe (parakinezyje)

występują często przy próbach maskowania gwałtownych ruchów mimowolnych. W miarę postępu choroby czynności dowolne powodują nasilenie ruchów mimowolnych kończyn. Chód jest kołyszący, taneczny, przerywany nagłym zatrzymaniem i prostowaniem ciała. Ten rodzaj chodu jest bardzo charakterystyczny dla HD. Niezdolność dłuższego wykonywania ruchu oraz zahamowania w trakcie wykonywania czynności dowolnej prowadzą do częstego upuszczania przedmiotów, trudności w utrzymaniu wysuniętego języka. Często są zaburzenia ruchów gałek ocznych ze zwolnieniem sakad i zaburzeniem ruchu wodzenia. Ruchy płasawicze nasilają się pod wpływem emocji, a znikają we śnie; często nakładają się na ruchy dowolne, znacznie je utrudniając. W miarę nasilania się dolegliwości wykonywanie codziennych czynności życiowych staje się coraz trudniejsze. Pojawiają się zaburzenia mowy i połykania. W końcowym stadium choroby ruchy płasawicze mogą zanikać, pojawia się wtedy sztywność mięśni i dystonia [Rowland 2008].

Zaburzenia psychiczne

Charakterystyczne jest występowanie otępienia z postępującymi zaburzeniami pamięci, utratą zdolności intelektualnych, apatią, zaniedbywaniem higieny osobistej. Do wczesnych, rzadziej występujących objawów o mniejszym nasileniu należą rozdrażnienie, zachowanie impulsywne, depresja i wybuchy agresji. U części pacjentów dominują objawy psychotyczne, podobne do schizofrenii, których przyczynę trudno ustalić aż do momentu pojawienia się płasawicy. Otępienie i nasilone objawy psychotyczne mogą prowadzić do hospitalizacji na oddziałach psychiatrycznych [Rowland 2008].

Inne objawy neurologiczne

Nie obserwuje się uszkodzenia nerwów czaszkowych, z wyjątkiem szybkich ruchów gałek ocznych, których zaburzenia występują u znacznej liczby chorych. Często obserwuje się mrużenie powiek podczas wykonywania szybkich ruchów gałek ocznych. Cucie jest zwykle zachowane. Odruchy ścięgniste są zazwyczaj prawidłowe, niekiedy mogą być wygórowane. Może wystąpić objaw Babińskiego. Napięcie mięśni jest obniżone, z wyjątkiem tzw. postaci Westphala, w której stwierdza się akinezę i sztywność. Choroba rozpoczyna się w dzieciństwie (ok. 10% przypadków), płasawica nie występuje, a objawom spowolnienia i sztywności towarzyszą zwykle zaburzenia psychiczne i drgawki. Jest to szybko postępująca postać choroby z zejściem śmiertelnym w ciągu 10 lat. W 90% przypadków z początkiem zachorowania w dzieciństwie, dziedziczenie następuje od ojca, z dużym prawdopodobieństwem otrzymania większej liczby powtórzeń CAG. W stanie terminalnym HD sztywność mięśni i dystonia pojawiają się w miejsce ruchów płasawicznych, często występują drgawki [Rowland 2008].

Diagnostyka

Wstępne rozpoznanie ustala się na podstawie rodzinnego występowania choroby i triady objawów: ruchów płasawicznych, otępienia i zaburzeń osobowości. Rozpoznanie potwierdza analiza DNA (stwierdzenie nadmiernej liczby powtórzeń trójnukleotydowych CAG w obrębie genu *HD*) [Szczeklik 2011]

Leczenie i cele leczenia

Nie jest znane leczenie, które wpływałoby na naturalny przebieg choroby, próby uzupełniania niedoborów kwasu GABA przez zastosowanie związków naśladujących działanie GABA lub blokujących metabolizm GABA okazały się nieskuteczne. Leki przeciwdepresyjne stosowane są w objawowym leczeniu depresji, klasyczne i atypowe neuroleptyki (np. kłozapina i kwetiapina) w objawowej terapii psychoz. Ruchu płasawicze można zmniejszyć stosując neuroleptyki (haloperidol, perfenazynę), związki blokujące receptor dopaminergiczny oraz związki usuwające dopaminę z zakończeń nerwowych (rezerpina, tetrabenazyna). Ze względu na ryzyko wywołania późnych dyskinez leki blokujące receptor dopaminergiczny stosowane są mniej chętnie niż leki usuwające dopaminę z zakończeń presynaptycznych. Stosowanie tych leków oraz stałą opieką pozwalają w początkowym okresie choroby na prowadzenie leczenia w domu. W zaawansowanym stadium choroby konieczne jest leczenie psychiatryczne w warunkach szpitalnych [Rowland 2008].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg choroby jest powolny, 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. [Szczeklik 2011]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Tetmodis, tabl., 25 mg, 112 tabl. EAN 5909990805594 Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP, w tekturowym pudełku
Substancja czynna	Tetrabenazyna, ATC N07XX06
Droga podania	p.o.
Mechanizm działania	Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to spadkiem poziomu monoamin, w tym dopaminy. Spadek poziomu dopaminy powoduje hipokinezę, prowadzącą do zmniejszenia nasilenia płasawicy. Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe powiązanie z pęcherzykowym transporterem monoamin (<i>vesicular monoamine transporter – VMAT</i>)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana (Procedura Wzajemnego Uznania, kraj referencyjny Wie ka Brytania, nr procedury UK/H/1816/001/DC)
Podmiot odpowiedzialny	Orpha-Devel handels und Vetriebs GmbH
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 28.09.2010 r. 2. 28.09.2010 r.
Wnioskowane wskazanie	Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<i>Dorośli:</i> Dawkowanie i sposób podawania są indywidualne dla każdego pacjenta i dlatego przedstawiono tu [tj. ChPL Tetmodis®) jedynie wskazówki. Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę raz do trzech razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowania optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja). Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. W przypadku braku poprawy po zastosowaniu maksymalnej dawki przez okres siedmiu dni, jest mało prawdopodobne, że substancja czynna będzie skuteczna dla pacjenta, zarówno poprzez zwiększenie dawki, jak i wydłużenie czasu trwania leczenia. <i>Osoby w podeszłym wieku:</i> Dotychczas nie przeprowadzono specyficznych badań w grupie osób w podeszłym wieku, ale tetrabenazyna była podawana pacjentom w podeszłym wieku w dawce standardowej bez działań niepożądanych. Działania niepożądane podobne do objawów choroby Parkinsona występują u tych pacjentów dość często i mogą ograniczać wielkość dawki. <i>Dzieci:</i> Nie przeprowadzono wystarczających badań z grupą kontrolną z udziałem dzieci. Lek nie jest zalecał do stosowania u dzieci. <i>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:</i> U pacjentów z lekkim lub średnim zaburzeniem czynności wątroby zalecana jest połowa dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki. Nie przeprowadzono badań w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność. <i>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:</i> Nie przeprowadzono dotychczas badań w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Zalecana jest ostrożność w leczeniu tych pacjentów.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz	Wskazanie wnioskowane jest identyczne ze wskazaniem rejestracyjnym

zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość; zespół Gillesa de la Tourette'a; schizofrenia dziecięca (ChPL Haloperidol WZF)

- *risperidon*: leczenie schizofrenii; leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych; krótkotrwałe leczenie (do 6 tygodni) uporczywej agresji u pacjentów z otępieniem typu Alzheimerera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, nie reagujących na metody nefarmakologiczne oraz gdy istnieje ryzyko, że pacjent będzie stanowił zagrożenie dla samego siebie lub innych osób; krótkotrwałe objawowe (do 6 tygodni) leczenie nasilonej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, zdiagnozowanych według kryteriów DSM – IV, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego (ChPL Risperolept)

- *olanzapina*: *Dorośli*: leczenie schizofrenii; długookresowe leczenie podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii; leczenie średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii; u pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina jest wskazana w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (ChPL Olanzapina Stada)

- *kwetiapina*: leczenie schizofrenii; leczenie umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych. Leczenie epizodów dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Kwetiapina Neuropharma nie jest wskazana do stosowania w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych (ChPL Kwetiapina Neuropharma)

- *tiapryd*: pobudzenie psychomotoryczne i agresywne zachowania u pacjentów w podeszłym wieku z demencją (ChPL Tiapridal)

- *sulpiryd*: leczenie ostrych i przewlekłych psychoz w schizofrenii (ChPL Sulpiryd Teva)

Obecnie (stan na dzień 5 września 2012 r.) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. dla substancji haloperidol dodano wskazanie off-label - choroba Huntingtona (dla 1 leku), a dla olanzapiny wskazanie off-label - zaburzenia ruchowe (pławsawica) w chorobie Huntingtona (dla 61 leków).

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	American Academy of Neurology, 2012	Jeśli HD wymaga leczenia, lekarze powinni podawać tetrabenazynę (do 100 mg/dz), amantadynę (300–400 mg/dz), lub riluzol (200 mg/dz) (Poziom B) w celu zróżnicowania oczekiwanego efektu. Występowanie zdarzeń niepożądanych powinno być przedyskutowane i monitorowane, szczególnie depresji/skłonności samobójczych i parkinsonizmu w przypadku tetrabenazyny oraz podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych w przypadku riluzolu. Brak wystarczających danych do sformułowania rekomendacji dotyczącej stosowania neuroleptyków w leczeniu ruchów pławsawicznych w przebiegu HD (Poziom U). Klasyfikacja rekomendacji: A: skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; B: prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy; C: możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość; U: brak danych lub dane niezgodne; nie dowiedzono skuteczności leczenia .
USA	Huntington's Disease Society of America, 2011	Chorzy z łagodnymi objawami choroby mogą nie wymagać leczenia. Lekiem pierwszego wyboru jest tetrabenazyna. W przypadku nietolerowania tetrabenazyny lub innych przeciwwskazań należy zastosować neuroleptyki. Stosowanie kwetiapiny i klozapiny nie jest wskazane. Farmakoterapia: - neuroleptyki: haloperidol, flufenazyna, rysperydon, olanzapina - leki wypłukujące dopaminę: tetrabenazyna
W k. Brytania	Huntington Disease Association, 2009	Jako pierwsze należy rozważyć leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą (takie jak zdolność poznawczą i stan emocjonalny). Ruchy mimowolne mogą ustąpić z upływem czasu, redukując potrzebę dalszej terapii. Leczenie powinno odbywać się w grupach socjalnych. Farmakoterapia: - neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sulpiryd, haloperidol - benzodiazepiny: klonazepam, diazepam - leki wypłukujące dopaminę: tetrabenazyna
Kanada	Huntington Society of Canada, 2008	W początkowej fazie choroby zalecane jest leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą (takie jak zdolność poznawczą i stan emocjonalny). Ruchy mimowolne mogą ustąpić z upływem czasu, redukując potrzebę dalszej terapii. Farmakoterapia: - neuroleptyki: haloperidol, flufenazyna, rysperydon, tiotyksen, tiorydazyna

Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona

		<ul style="list-style-type: none"> - benzodiazepiny: klonazepam, diazepam - leki wypłukujące dopaminę: rezerpina, tetrabenazyna
Francja	La Revue Prescrire, 2007	Tetrabenazynę określono jako „ewentualnie użyteczną” w HD. Wyniki badań nie są wystarczające by udowodnić wyższą skuteczność kliniczną tetrabenazyny w porównaniu do neuroleptyków. Ponadto działania niepożądane można uznać za jakościowo takie same. Tetrabenazynę można ewentualnie zastosować w przypadku niewystarczającej skuteczności neuroleptyków lub ich zbyt silnych działań niepożądanych.

Odnaleziono opracowanie zestawiające informacje na temat leków stosowanych w terapii ruchów płasawicznych w chorobie Huntingtona w różnych krajach [Burgunder 2011]. Na podstawie danych otrzymanych od ekspertów klinicznych (n=50) ze Stanów Zjednoczonych, Europy, Kanady i Australii można stwierdzić, iż najczęściej stosowanym lekiem I rzutu był neuroleptyk (wskazało je 58% respondentów) i tetrabenazyna (wskazana przez 30% respondentów). Jako leczenie alternatywne eksperci wskazali tetrabenazynę (56%) i neuroleptyk (34%). Spośród leków neuroleptycznych, najczęściej stosowanym był risperidon (43%), olanzapina (39%), tiapryd (29%), haloperidol (24%), kwetiapina (12%) i aripiprazol (11%). Projekt został sfinansowany ze środków The Huntington's Disease Society of America (HDSA), Huntington Society of Canada (HSC), European Huntington's Disease Network (EHDN) i HD Drug Works (HDDW). Wsparcie finansowe ze strony Lundbeck Inc. (nie informowano beneficjenta o źródle wsparcia).

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Leczenie neuroleptykami (olanzapina, tiapridal) powoduje pogorszenie funkcji poznawczych, co znacząco ogranicza możliwość stosowania tych leków u pacjentów z ch. Huntingtona, u których osłabienie funkcji poznawczych i zaburzenia osobowości stanowią jeden z wiodących objawów klinicznych. U części chorych stosowanie w/w neuroleptyków pogarsza istotnie stan kliniczny chorych. Dlatego też tetrabenazyna, u niektórych chorych stanowi jedyną opcję skutecznej terapii płasawicznych ruchów mimowolnych umożliwiając codzienne funkcjonowanie osób z ch. Huntingtona.	Neuroleptyki: olanzapina, tiapridal	Tetrabenazyny nie można porównywać z leczeniem neuroleptykami ze względu na ich objawy niepożądane	Tetrabenazyny nie można porównywać z leczeniem neuroleptykami ze względu na ich objawy niepożądane	tetrabenazyna
	Leki neuroleptyczne (głównie haloperidol), bez żadnych dowodów na skuteczność.	Leki neuroleptyczne	Neuroleptyk Haloperidol	Nie ma badań porównujących skuteczność leków (neuroleptyków) w tym wskazaniu	Nie ma polskich ani europejskich rekomendacji w sprawie leczenia hiperkinez w chorobie Huntingtona, w 2012

					<p>roku opublikowano rekomendacje amerykańskie.</p> <p>Alternatywą dla tetrabenazyny są neuroleptyki, które mają większą liczbę objawów niepożądanych, przede wszystkim w znacznie większym stopniu upośledzają funkcje poznawcze, które w tej chorobie z reguły są już zaburzone.</p> <p>Stosowane są z powodów zwyczajowych, bez dowodów na skuteczność.</p> <p>Praktyka wskazuje, że redukują liczbę ruchów płaśawicznych, ale jako wynik ogólnie supresyjnego działania na układ nerwowy.</p>
	<p>Do redukcji ruchów mimowolnych stosowane są obecnie w Polsce leki z grupy tzw. leków antypsychotycznych (neuroleptyków), takich jak: olanzapina, tiapridal i haloperidol. Jednak stosowanie tych leków wiąże się z licznymi ograniczeniami i są przeciwwskazania do ich stosowania. Leki te nie są skuteczne u części chorych. Mają znacznie słabsze działanie hamujące ruchy mimowolne.</p>	<p>Tetrabenazynę może u części chorych zastąpić ww leki przeciwpysychotyczne (olanzapina, tiapridal i haloperidol)</p>	<p>Najtańszym lekiem stosowanym w celu redukcji ruchów mimowolnych jest haloperidol. Lek ten ze względu na liczne działania niepożądane i konieczność stosowania w dużych dawkach nie jest obecnie zalecany przez lekarzy. W niektórych etapach choroby opiekunowie skarżą się, że haloperidol pogarsza stan pacjenta</p>	<p>Najczęściej prawdopodobnie stosowanym przez lekarzy środkiem jest haloperidol i tiapridal – lek neuroleptyczny, który poza działaniem silnie uspokajającym wykazuje także działanie redukujące natężenie ruchów mimowolnych.</p>	<p>Wg naszej wiedzy w Polsce brak jest w chwili obecnej oficjalnych wytycznych, co do farmakoterapii ruchów mimowolnych, z uwagi na rzadkość tej choroby. Lekami zalecanymi są tetrabenazyna, olanzapina, risperidon i tiapridal (PLoS Curr. 2011 September 2 [revised 2011 October 13]; 3: RRN1260)</p>

Na dzień złożenia wniosku, tj. 22.03.2012 r., brak było leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. Leki stosowane w tym schorzeniu (neuroleptyki: haloperidol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sulpiryd, tiapryd) wydawane były chorym za pełną odpłatnością.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo tetrabenazyny w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w ch. Huntingtona, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w bazach Cochrane Library i CRD. W wyniku wyszukiwania, odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: Mestre T., Ferreira J., Coelho M.M. i in. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009, (3): CD006456 oraz Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. Curr Pharm Des. 2006;12(21):2701-20. Do przeglądu Cochrane'a włączono tylko jedno badanie, w którym stosowano tetrabenazynę (HSG 2006) i jest to to samo badanie, które uwzględnili autorzy analizy. Charakterystyka przeglądu oraz wyniki i wnioski zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną tetrabenazyny (i innych leków) w objawowym leczeniu ch. Huntingtona

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
---------	----------	-------------------	------------------

<p>Mestre 2009 Przegląd przygotowany w ramach Cochrane Collaboration</p>	<p>Cel: ocena skuteczności dostępnych interwencji w leczeniu objawowym ch. Huntingtona</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do grudnia 2007</p>	<p>Populacja: Pacjenci z HD, choroba potwierdzona badaniami diagnostycznymi bądź stwierdzenie HD w historii rodziny. Wszystkie warianty choroby Bez restrykcji wiekowych Akceptowany każdy rodzaj leczenia towarzyszący.</p> <p>Interwencja/Komparatory: wszystkie farmakologiczne i nefarmakologiczne interwencje stosowane w kontroli objawów HD (np. klasyczne neuroleptyki do kontroli ruchów płasawicznych)</p> <p>Punkty końcowe: I-rzędowe: 1. ocena depresji 2. ocena funkcji poznawczych 3. ocena płasawicy/dyskinezji 4. ocena zaburzeń zachowania i psychozy 5. ocena sprawności</p> <p>II-rzędowe 1. ogólna ocena kliniczna. 2. jakość życia 3. nasilenie stresu u opiekunów 4. zgony 5. tolerancja leczenia 6. bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: badania RCT, wykluczono badania z populacją < 10 pacjentów oraz badania, w których przydział do grup nie był odpowiednio ukryty</p>	<p>Włączone badania: 22 badania RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: tylko tetrabenazyna wykazała wyraźną skuteczność w kontroli ruchów płasawicznych. Pozostałe interwencje farmakologiczne nie wykazały takiej skuteczności.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie udowodniono, iż którakolwiek z interwencji jest skuteczna w kontroli objawów w HD. 2. Tylko jedno badanie zostało włączone do niniejszego przeglądu systematycznego (TETRA-HD opisane w HSG 2006 i Dorsey 2011), dlatego nie przeprowadzono meta-analizy. 3. Nie jest możliwe wydanie stanowiska odnośnie najlepszej praktyki klinicznej stosowanej w kontroli zaburzeń motorycznych i niemotorycznych w HD 4. Metaanalizę wykonano jedynie dla amantadyny – nie wykazano jej skuteczności w redukcji ruchów płasawicznych
<p>Bonelli 2006* Źródło finansowania: brak informacji w abstrakcie</p>	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Medline (1965 - 2005), CENTRAL (1969 - 2005)</p>	<p>Metodyka: badania RCT, CCT, badania open-label. Wyłączono opisy przypadków</p> <p>Punkty końcowe: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji</p>	<p>Autorzy określili haloperidol, flufenazyną i olanzapinę jako "prawdopodobnie użyteczne" w leczeniu płasawicy w HD.</p> <p>Pozostałe substancje: amantadynę, riluzol i tetrabenazynę uznali za "eksperymentalne"</p> <p>Na podstawie analizy odnalezionych badań autorzy nie podjęli się sformułowania jakiegokolwiek rekomendacji o znaczeniu klinicznym</p>

*Opis zaczerpnięty z abstraktu publikacji

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania



3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Kryteria selekcji badań zamieszczono w poniższej tabeli

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

I				
<p>Huntington Study Group 2006 (HSG 2006), Dorsey 2011</p> <p>Sponsor: Prestwick Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (16), prospektywne, dwuramienne, z randomizacją, podwójne zaślepienie</p> <p>okresu obserwacji - leczenie 12 tyg., obserwacja po 12 i 13 tyg.;</p> <p>typ hipotezy: superiority</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w grupie TBZ 5 z 54 chorych (9,3%) zostało wykluczonych z powodu zdarzeń niepożądanych, w grupie PLA 1 z 30 chorych (3,3%) wycofał zgodę na udział w badaniu;</p>	<p>- TBZ w tabl. 12,5 mg; w pierwszym dniu podana została 1 tabl., w kolejnych dniach pierwszego tyg. 2 tabl. dziennie. W każdym kolejnym tyg. (do tyg. 7.) dzienną dawkę zwiększano o 1 tabl. aż do 8 tabl. dziennie w trzech wydzielonych dawkach lub do uzyskania pożądanego efektu przeciwpłasawiczego. W razie wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych zmniejszano podawaną dawkę do najlepiej tolerowanej przez chorego.</p> <p>- PLA, w tabl. o identycznym wyglądzie jak tetrabenazyna oraz w takim samym schemacie dawkowania, który opisano powyżej.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana ch. Huntingtona, potwierdzona ruchami płasawiczymi; - historia choroby w rodzinie; - zwiększona liczba powtórzeń CAG ($n \geq 37$); - zdolność do wykonywania pracy zawodowej; - wynik na skali całkowitej sprawności TFC > 5 w trakcie klasyfikacji do badania; - całkowita maksymalna płasawica ≥ 10 (suma maksymalnych wyników płasawicy dla ruchów twarzy, policzków, ust, zaburzeń mowy i ruchów tułowia oraz pozostałych wartości skrajnych dla ruchów ciała podskali UHDRS); - chorzy leczeni blokerami receptorów D2 dopaminy byli włączeni do badania, tylko pod warunkiem, że leki te zostały odstawione co najmniej na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; - dozwolone było również stosowanie leków antydepresyjnych lub benzodiazepin, wcześniej przyjmowanych w stałych dawkach przez min. 8 tyg. przed randomizacją. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - depresja, dysfagia lub dyzartria prowadzące do niepełnosprawności; - przebyte leczenie tetrabenazyną lub obecna terapia lekami zubożającymi w dopaminę, brokerami receptora D2 dopaminy, selektywnymi lub nieselektywnymi inhibitorami monoaminooksydazy, lewodopa, agonistami dopaminy, amantadyną lub memantyną; - brak opiekuńcza. <p>Liczebność grup: TBZ – 54; PLA - 30</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wynik w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólny obraz choroby w skali CGI; - wynik w podskali UHDRS dotyczącej zaburzeń ruchowych; - wynik w podskali UHDRS dotyczącej sprawności; - ocena nasilenia akatyzy w skali BAS; - wynik w podskali UHDRS dotyczącej zaburzeń chodu; - ocena pogorszenia sprawności po zakończeniu badania w skali UHDRS, CGI oraz na podstawie nagrania wideo; - wynik w podskali UHDRS dotyczącej całkowitej sprawności w skali TFC; - zdolność samodzielnego funkcjonowania w skali FIS; - wynik podskali UPDRS dot. mowy; - wynik podskali UPDRS dotyczącej przetykania; - wynik w podskali UHDRS dotyczącej niezależności chorego (<i>Independence Scale</i>); - wynik w podskali UHDRS dotyczącej funkcji poznawczych (test Stroop'a); - ocena nasilenia depresji w skali HAM-D; - ocena nasilenia senności w skali ESS; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa
<p>██████████</p>	<p>██████████</p>	<p>██████████</p>	<p>██████████</p>	<p>██████████</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]			
--	------------	--	--	--

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 10. Metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy (metoda pomiaru)	Badanie								
	HSG 2006								
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■

W analizie oceniano szereg punktów końcowych związanych z chorobą Huntingtona, również tych, które nie pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem, dlatego w poniższej tabeli, jak i w całej niniejszej analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe i skale odnosząca się do oceny hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych (zgodnie z problemem decyzyjnym), ale również oceny aktywności, które mogą być konsekwencją zaburzeń motorycznych tj. sprawności, zachowania, niezależności, samodzielnego funkcjonowania.

W niniejszej analizie pominięto więc punkty końcowe niezwiązane bezpośrednio z problemem decyzyjnym tj.:

- wyniki w podskali UHDRS dotyczące: zaburzeń ruchu ogółem, zaburzeń chodu, parkinsonizmu, funkcji poznawczych
- oceny nasilenia: depresji w skali HAM-D (ang. *17-item Hamilton Depression Scale*), senności w skali ESS (ang. *Epworth Sleepiness Scale*), akatyzji w skali BAS (ang. *Barnes Akathisia Scale*)
- ogólny obraz choroby w skali CGI-S
- ocenę zaburzeń mowy i przetykania w skali UPDRS (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

Uwzględniono natomiast następujące punkty końcowe:

- wyniki w podskali UHDRS dotyczące: ruchów płaswiczych, dystonii, zachowania, sprawności (UHDRS checklist), niezależności (Independence Scale), całkowitej sprawności (TFC)
- ocenę zdolności samodzielnego funkcjonowania w skali FIS (ang. *Functional Impact Scale*),

- ocenę nieprawidłowych ruchów mimowolnych w skali AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*).

Tabela 11. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w ocenie punktów końcowych związanych z zaburzeniami hiperkinetycznymi w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

Było to wieloośrodkowe (16 ośrodków), prospektywne, dwuramienne, z randomizacją, podwójne zaślepienie, Leczenie trwało 12 tygodni , a okres obserwacji wyniósł 12 i 13 tygodni. Typ hipotezy: superiority. Badanie oceniono na 5 pkt w pięciopunktowej skali Jadad (ocena analityka AOTM - 5/5). W publikacji przedstawiono wyniki dla populacji ITT.

Pacjenci byli przydzielani do grup w stosunku 2:1 (tetrabenazyna:placebo). Alokację przeprowadzono poprzez randomizację przy wykorzystaniu modułu komputerowego opracowanego przez Departament Biostatystyki. Zaślepienie dotyczyło personelu oraz chorych (obie grupy nie wiedziały jaką interwencję dostają). Ujednolicenie wyglądu tabletek. Hipoteza badawcza - superiority. Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W przypadku niedostępności danych dla 9 i 12 tyg. dokonywano ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF – ang. last observation carried forward analysis). W grupie TBZ 5 z 54 chorych (9,3%) zostało wykluczonych z powodu działań niepożądanych, w grupie PLA 1 z 30 chorych (3,3%) wycofał zgodę na udział w badaniu.

W publikacji Dorsey 2011 przedstawiono jedynie wyniki grupy leczonej tetrabenazyną z badania HSG 2006. Wyniki były analizowane wg ITT i PP.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 13. Ocena nasilenia objawów HD w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych w okresie 12 tyg. na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	Średnia (SD) [pkt]		Różnica (95% CI) [pkt]
	TBZ	PLA	
Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych	-5,0 (3,7)	-1,5 (3,8)	-3,50 (-5,18; -1,82)

Zmniejszenie liczby punktów w skali UHDRS świadczy o poprawie stanu chorego.

Dla zmiany wyniku (średnia ze zmian w 9. i 12. tygodniu względem początku badania) w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych, różnica wyniosła -3,50 (95% CI: -5,18; -1,82) na korzyść tetrabenazyny. Różnica jest istotna statystycznie.

Dla odsetka chorych, u których nastąpiło zmniejszenie wyniku w 12. tyg. w podskali UHDRS dotyczącego ruchów płaśawicznych o co najmniej 3 punkty autorzy obliczyli parametr OR. Iloraz szans wyniósł 8,71 (95% CI: 3,01; 25,21), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 871% tej szansy w grupie PLA. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść tetrabenazyny. Następnie obliczono parametr NNT, który wyniósł 3 (95% CI: 2; 4), oznacza to, iż należy podawać 3 chorym TBZ zamiast PLA, aby u jednego z nich wynik dotyczący ruchów płaśawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty w okresie 12 tygodni. Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odsetek chorych, u których wynik podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty w 12. tygodniu, na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	RR* (95% CI)
	TBZ	PLA				
Odsetek chorych, u których wynik w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty	37/54 (69)	6/30 (20)	8,71 (3,01; 25,21)	0,49 (0,30; 0,67)	3 (2; 4)	3,43 (1,64; 7,17)

*W analizie klinicznej wnioskodawcy stosowano jako parametr skuteczności wyłącznie iloraz szans OR. Dlatego, jeśli było to możliwe, analityk obliczył również ryzyko względne RR, jako parametr wiarygodniejszy i łatwiejszy do interpretacji. Do obliczeń wykorzystano kalkulator ze strony <http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/ca/calculators/statscalc>

Wyniki w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych tydzień po zakończeniu leczenia względem 12. tyg. pogorszyły się bardziej znacząco w grupie TBZ niż w grupie PLA (MD=4,4; 95% CI: 2,8; 6,0). Różnica jest istotna statystycznie.

Tabela 15. Ocena nasilenia objawów HD podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych tydzień po zakończeniu leczenia względem 12. Tyg., na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	Średnia SD		MD (95% CI)
	TBZ	PLA	
Zmiana względem 12. tygodnia wyniku w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płaśawicznych tydzień po zakończeniu leczenia	bd	bd	4,4 (2,8; 6,0)

Ocena nasilenia pozostałych objawów HD

W badaniu HSG 2006 oceniano także nasilenie objawów HD w skali UHDRS z wyszczególnieniem: sprawności, zachowania, całkowitej sprawności (TFC, ang. *Total Functional Capacity*), niezależności (*Independence Scale*). Ponadto oceniano zdolność samodzielnego funkcjonowania w skali FIS.

Jak już wcześniej wspomniano nie zostaną uwzględnione parametry nie związane ze zleceniem wnioskowanym, tj. ogólny obraz choroby, nasilenie senności w skali ESS, nasilenie akatyzy w skali BAS, zdolność mowy i przełykania w skali UPDRS oraz nasilenie depresji w skali HAM-D.

Zmniejszenie liczby punktów w skali UHDRS świadczy o poprawie stanu chorego, z wyjątkiem podskali dotyczącej sprawności, zachowania, całkowitej sprawności, niezależności, gdzie zmniejszenie liczby punktów oznacza pogorszenie stanu chorego.

W przypadku pomiarów w podskalach UHDRS dotyczących sprawności w badaniu zaprezentowano średnią ze zmian wyników w 9. i 12. Tyg. względem początku badania. Dla pozostałych punktów końcowych podano zmianę wyników w 12. tygodniu względem początku badania.

Podskala UHDRS dotycząca sprawności

Różnica średnich zmian wyniku (w 9. i 12. Tyg. względem początku badania) w podskali UHDRS dotyczącej sprawności wyniosła -1,20 (95% CI: -2,18; -0,22), przy czym w grupie PLA wynik zwiększył się średnio o 0,4 punktu, a w grupie TBZ zmniejszył średnio o 0,8 punktu. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść placebo.**

Tabela 16. Ocena nasilenia objawów HD w podskali UHDRS dotyczącej sprawności w okresie 12 tyg. na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	Preferowany kierunek zmian	TBZ (N=54)	PLA (N=30)	MD (95% CI)
Zmiana wyniku w podskali UHDRS dotyczącej sprawności, średnia (SD)	Jak najwyższa wartość	-0,8 (2,2)	0,4 (2,2)	-1,20 (-2,18; -0,22)

W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. wyników w podskali UHDRS dotyczącej zachowania, podskali dotyczącej całkowitej sprawności (TFC), podskali dotyczącej niezależności chorego (Independence Scale) oraz oceny zdolności samodzielnego funkcjonowania w skali FIS nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w wynikach po 12 tyg. leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane wyszczególnione w ChPL Tetmodis®:

Bardzo często ($\geq 1/10$): depresja, senność (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): lęk, bezsenność, dezorientacja, niedociśnienie, utrudnione przetykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawionych przez wnioskodawcę

Tetrabenazyna vs placebo

Autorzy obliczyli iloraz szans dla wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, który wyniósł 4,20 (95% CI: 1,26; 14,04). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 420% tej szansy w grupie PLA.

Różnica jest statystycznie istotna na korzyść PLA. Parametr NNH wyniósł 4 (95% CI: 2; 33) i oznacza on, że podanie czterem chorym TBZ zamiast PLA wiąże się z wystąpieniem przynajmniej jednego działania niepożądanego u jednego z nich w okresie 13 tygodni.

Różnica w wystąpieniu przynajmniej jednego umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego również **jest statystycznie istotna na korzyść PLA.** Iloraz szans wyniósł 4,35 (95% CI: 1,68; 11,28), co znaczy, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie TBZ stanowi 435% tej szansy w grupie placebo. Z kolei parametr NNH wyniósł 2 (95% CI: 1; 7) i oznacza to, że zastosowanie tetrabenazyny zamiast placebo u 2 chorych będzie skutkowało wystąpieniem przynajmniej jednego umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego u jednego z nich w czasie 13 tygodni.

Obserwowano różnicę w redukcji dawki interwencji z powodu jej nietolerancji. Parametr OR wyniósł 23,20 (95% CI: 2,94; 182,84), a oznacza to, że szansa konieczności zredukowania dawki w grupie TBZ stanowi 2320% tej szansy w grupie placebo. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść PLA.** Obliczono parametr NNH i wyniósł on 2 (95% CI: 1; 3), a oznacza to, że podanie tetrabenazyny zamiast placebo 2 chorym wiąże się z koniecznością zredukowania dawki u jednego z nich w okresie 13 tygodni.

Różnica w wystąpieniu przynajmniej 1 poważnego działania niepożądanego jak również w przerwaniu udziału w badaniu **jest statystycznie nieistotna.** Różnica średnich obliczona dla działań niepożądanych przypadających na jednego chorego wyniosła 2,30 (95% CI: 1,25; 3,35), a oznacza to, że w grupie TBZ na jednego chorego przypada średnio 2,3 działania niepożądane więcej względem grupy PLA. **Różnica jest statystycznie istotna na korzyść PLA.** Natomiast dla umiarkowanych i poważnych działań niepożądanych, przypadających na jednego chorego, **nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.**

Dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 24. Działania niepożądane ogólnie w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	TBZ	PLA				
Wystąpienie przynajmniej 1 działania niepożądanego	49/54 (90,7)	21/30 (70,0)	4,20 (1,26; 14,04)	0,21 (0,03; 0,39)	4 (2; 33)	TAK
Wystąpienie przynajmniej 1 poważnego działania niepożądanego	4/54 (7,4)	0/30 (0,00)	5,02 (0,63; 40,33)	n/d	n/d	NIE
Wystąpienie przynajmniej 1 umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego	37/54 (68,5)	10/30 (33,3)	4,35 (1,68; 11,28)	0,35 (0,14; 0,56)	2 (1; 7)	TAK
Redukcja dawki interwencji spowodowana jej nietolerancją	24/54 (44,4)	1/30 (3,3)	23,20 (2,94; 182,84)	0,41 (0,26; 0,56)	2 (1; 3)	TAK
Przerwanie udziału w badaniu	5/54 (9,3)	1/30 (3,3)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	n/d	NIE

Tabela 25. Działania niepożądane ogółem w czasie 13 tygodni na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	średnia (SD)		MD (95% CI)	IS
	TBZ	PLA		
Działania niepożądane przypadające na jednego chorego	3,8 (3,1)	1,5 (1,8)	2,30 (1,25; 3,35)	TAK
Umiarkowane lub poważne działania niepożądane przypadające na jednego chorego	1,9 (2,0)	0,6 (0,9)	1,30 (0,68; 1,92)	NIE

Tabela 26. Działania niepożądane w czasie 13 tyg. dla porównania tetrabenazyny względem placebo na podstawie badania HSG 2006

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	TBZ	PLA				
Senność	17 (31,5)	1 (3,3)	13,32 (1,67; 106,07)	0,28 (0,14; 0,42)	3 (2; 7)	tak
Bezsenność	14 (25,9)	0 (0)	6,32 (1,92; 20,80)	0,26 (0,13; 0,38)	3 (2; 7)	tak
Zmęczenie	12 (22,2)	4 (13,3)	1,86 (0,54; 6,37)	nd	nd	nie
Upadki	9 (16,7)	4 (13,3)	1,30 (0,36; 4,64)	nd	nd	nie
Depresja	8 (14,8)	0 (0)	5,47 (1,21; 24,78)	0,15 (0,04; 0,25)	6 (4; 25)	tak
Pobudzenie	8 (14,8)	0 (0)	5,47 (1,21; 24,78)	0,15 (0,04; 0,25)	6 (4; 25)	tak
niepokój	8 (14,8)	1 (3,3)	5,04 (0,60; 42,45)	nd	nd	nie
nudności	7 (13,0)	2 (6,7)	2,09 (0,40; 10,75)	nd	nd	nie
plamica	6 (11,1)	2 (6,7)	1,75 (0,33; 9,27)	nd	nd	nie
Infekcje górnych dróg oddechowych	6 (11,1)	2 (6,7)	1,75 (0,33; 9,27)	nd	nd	nie
ataksja	5 (9,3)	0 (0)	5,13 (0,79; 33,43)	nd	nd	nie
Hiperkineza	5 (9,3)	0 (0)	5,13 (0,79; 33,43)	nd	nd	nie
Nerwowość	5 (9,3)	2 (6,7)	1,43 (0,26; 7,85)	nd	nd	nie
Kaszel	4 (7,4)	3 (10,0)	0,72 (0,15; 3,46)	nd	nd	nie
Biegunka	4 (7,4)	3 (10,0)	0,72 (0,15; 3,46)	nd	nd	nie
Wymioty	3 (5,6)	1 (3,3)	1,71 (0,17; 17,16)	nd	nd	nie

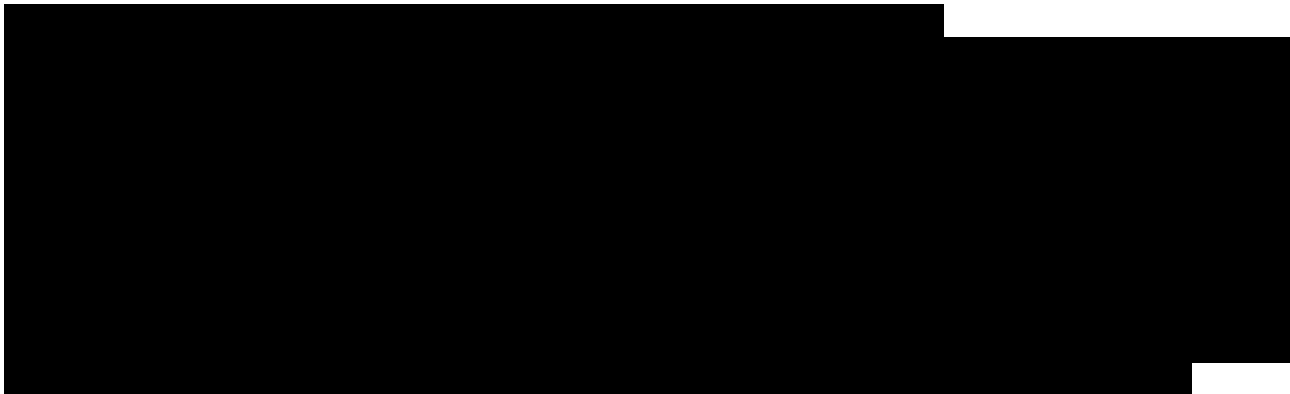
W grupie TBZ 5 pacjentów nie ukończyło badania. Czterech w związku z wystąpieniem poważnego zdarzenia niepożądanego (samobójstwo, upadek, niepokój/myśli samobójcze i rak piersi) oraz jeden z powodu akatyzy.

Tetrabenazyna w porównaniu z placebo istotnie statystycznie częściej powoduje wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego (w tym również jednego umiarkowanego lub poważnego działania niepożądanego) oraz

powoduje większą ilość działań niepożądanych przypadających na jednego chorego. Ponadto, u chorych leczonych tetrabenazyną częściej obserwowano redukcję dawki spowodowaną nietolerancją leku, zmianę tętna, depresję, poruszenie, senność i bezsenność. W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy.



3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa





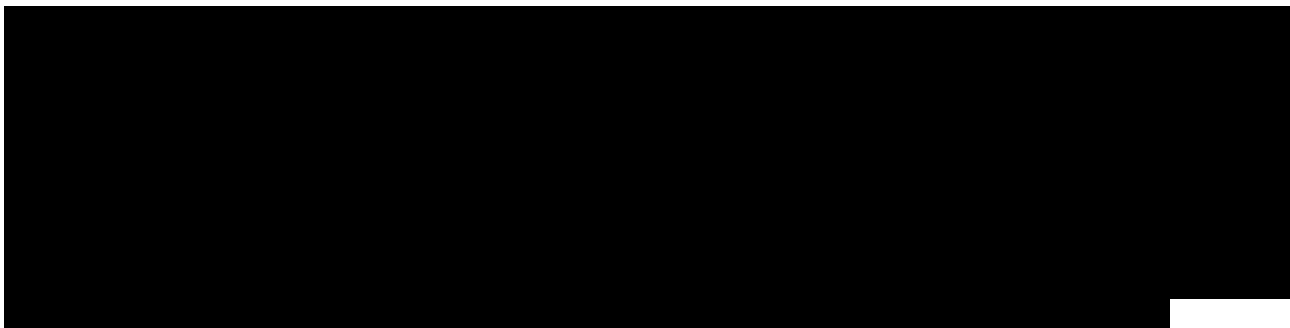
<https://blackboxrx.com/app/guest>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Metodyka

Wg deklaracji autorów, przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie zdefiniowanych kryteriów. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

Badania włączone do analizy



Kluczowe wyniki w zakresie skuteczności klinicznej, praktycznej i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

Wyniki z badania HSG 2006 wskazują, iż tetrabenazyna względem placebo istotnie statystycznie polepsza wyniki chorych uzyskane w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawicznych, zmniejszając je o 3,5 pkt. (parametr MD wyniósł -3,50 [95% CI: -5,18; -1,82]). W grupie TBZ zaobserwowano również większy odsetek chorych, u których wynik w

podskali UHDRS dotyczącej ruchów pląsawicznych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty: 69% w porównaniu do 20% w grupie PLA (różnica istotna statystycznie). W przypadku redukcji zaburzeń ruchowych ogółem, tetrabenazyna także wykazała przewagę nad placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotnych różnic nie wykazano także pod względem redukcji zaburzeń chodu i parkinsonizmu.

W porównaniu do placebo tetrabenazyna nie zmieniała istotnie wyników podskali UHDRS dotyczących zachowania chorego, całkowitej sprawności (TFC) i niezależności chorego, a także zdolności samodzielnego funkcjonowania. Lek ten nie wpłynął także na stopień nasilenia akatyzy oraz zdolności mowy i przetykania. W grupie badanej zwiększyło się natomiast nasilenie senności i objawów depresji. Chorzy z tej grupy osiągnęli też niższe wyniki w testach Stroop'a dotyczących funkcji poznawczych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Jakość przedstawionych dowodów

[Redacted]

[Redacted]



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w bazach CRD (Centre for Reviews and Dissemination - <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>) oraz HEED (Health Economic Evaluations Database - <http://heed.wiley.com/ohe/autolog.asp>). Wykorzystane hasła kluczowe to: tetrabenazine, chorea, Huntington. Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych.

Ponadto w wyniku wyszukiwania na stronie www.google.pl, odnaleziono publikację Clay E., Perthame E., Maman K., Dorey J., Toumi M., *Describing and comparing utility from EQ-5D and SF-6D in a huntington's disease population, Value in Health, Conference: ISPOR 14th Annual European Congress, Madrid, Spain, Conference Publication: (var.pagings). 14 (7), 2011*, analizującą jakość życia osób z HD.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	■	[REDACTED]
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	■	[REDACTED]
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	■	[REDACTED]
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	■	[REDACTED]
Czy interwencja została określona	■	[REDACTED]

zgodnie z wnioskiem?		
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	■	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	■	
Czy określono perspektywę analizy?	■	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	■	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	■	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	■	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	■	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	■	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	■	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	■	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	■	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie stwierdzono nieprawidłowości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dlatego nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej



[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	■	[REDACTED]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	■	[REDACTED]

Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	■	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	■	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	■	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	■	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	■	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	■	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	■	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	■	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet zamieszczono w poniższych tabelach.

Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet



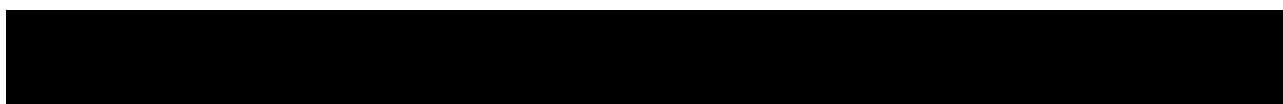
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy. Wnioskowany sposób finansowania dla tetrabenazyny to Wykaz leków refundowanych

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania tetrabenazyny w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
American Academy of Neurology (AAN), USA, 2011 <u>Źródło finansowania:</u> American Academy of Neurology	Ocena opcji farmakologicznych w leczeniu ruchów płasawicznych w HD	rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych	Pozytywna: Jeśli HD wymaga leczenia, lekarze powinni podawać tetrabenazynę w dawce do 100 mg/dz.
Huntington's Disease Society of America (HDSA), USA, 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Lundbeck	Leczenie HD – przewodnik dla lekarza	Brak informacji o metodyce wydania rekomendacji	Chorzy z łagodnymi objawami choroby mogą nie wymagać leczenia. przypadku nietolerowania tetrabenazyny lub innych przeciwwskazań należy zastosować neuroleptyki. Stosowanie kwetiapiny i klozapiny nie jest wskazane. Farmakoterapia: Neuroleptyki: haloperidol, flufenazyna, rysperydon, olanzapina leki wyłukujące dopaminę: tetrabenazyna
Huntington Disease Association (HDA), Wlk. Brytania, 2009 Przedruk wydania amerykańskiego	Leczenie HD – przewodnik dla lekarza	Brak informacji o metodyce wydania rekomendacji	Jako pierwsze należy rozważyć leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą (takie jak zdolność poznawczą i stan emocjonalny). Ruchy mimowolne mogą ustąpić z upływem czasu, redukując potrzebę dalszej terapii. Leczenie powinno odbywać się w grupach społecznych. Farmakoterapia: Neuroleptyki: olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sulpiryd, haloperidol Benzodiazepiny: klonazepam, diazepam leki wyłukujące dopaminę: tetrabenazyna
Huntington Society of Canada (HSC), Kanada, 2008 Przedruk wydania amerykańskiego	Leczenie HD – przewodnik dla lekarza	Brak informacji o metodyce wydania rekomendacji	W początkowej fazie choroby zalecane jest leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą (takie jak zdolność poznawczą i stan emocjonalny). Ruchy mimowolne mogą ustąpić z upływem czasu, redukując potrzebę dalszej terapii. Farmakoterapia: Neuroleptyki: haloperidol, flufenazyna, rysperydon, tiotyksen, tiorydazyna Benzodiazepiny: klonazepam, diazepam leki wyłukujące dopaminę: rezerpina, tetrabenazyna
La Revue Prescrire, Francja, 2007	Ocena zastosowania tetrabenazyny w leczeniu HD i hemibalizmu	Rekomendacja wydana na podst. przeglądu dokumentów na stronach EMA, FDA, baz Cochrane, Embase, Medline, stron agencji NICE, SIGN, CADTH.	Tetrabenazynę określono jako „ewentualnie użyteczną” w HD. Wyniki badań nie są wystarczające by udowodnić wyższą skuteczność kliniczną tetrabenazyny w porównaniu do neuroleptyków. Ponadto działania niepożądane można uznać za jakościowo takie same. Tetrabenazynę można ewentualnie zastosować w przypadku niewystarczającej skuteczności neuroleptyków lub ich zbyt silnych działań niepożądanych.

Odnaleziono tegoroczne wytyczne American Academy of Neurology oraz 3 dokumenty opisujące standardy postępowania, mają one postać przewodników dla lekarzy. Wytyczne brytyjskie (HDA) oraz kanadyjskie (HSC) to

przedruki wytycznych amerykańskich (HDSA). Te ostatnie zostały przygotowane przy finansowym wsparciu firmy Lundbeck.

Za pośrednictwem strony <http://www.huntington.pl/bw-leczenie/333-standardy-opieki> odnaleziono również wytyczne dotyczące opieki nad pacjentami z ch. Huntingtona. Jest to numer specjalny czasopisma Neurodegenerative Disease Management (February 2012, Vol. 2, No. 1). Brak tam jednak informacji na temat rekomendowanych farmakologicznych sposobów leczenia.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnalezione rekomendacje refundacyjne zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2011	XENAZINE 25mg, comprimé sécable B/112 (CIP : 3693191) (odnowienie poprzedniego wniosku o wpisanie leku na liste leków refundowanych) Wskazania: - zaburzenia motoryczne w HD - hemibalizm	Aktualizacja poprzedniej rekomendacji
HAS (Francja), 2005	XÉNAZINE 25 mg, comprimé sécable flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 112 comprimés : 369 319-1 Wskazania: - zaburzenia motoryczne w HD- hemibalizm	Zalecenia: Rekomendacja pozytywna odnośnie wpisania leku na listę leków refundowanych w ramach ubezpieczenia społecznego oraz listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych jednostkach publicznych. Poziom refundacji : 65% Uzasadnienie: Stosowanie tetrabenazyny jest ograniczone do objawowego leczenia zaburzeń ruchowych w ch. Huntingtona Alternatywne technologie są nieliczne i słabo ocenione. Stosunek korzyści zdrowotnych do bezpieczeństwa stosowania jest średni

Odnaleziona rekomendacja HAS dotyczy Xenazine, innego leku zawierającego jako substancję czynną tetrabenazynę.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące tetrabenazyny w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	HDSA, 2011	+			W przypadku nietolerowania tetrabenazyny lub innych przeciwwskazań należy zastosować neuroleptyki
	USA	AAN, 2012	+			konieczne monitorowanie ewentualnych zdarzeń niepożądanych: depresji/skłonności samobójczych i parkinsonizmu
	Wlk. Brytania	HDA, 2009	+			W początkowej fazie choroby zalecane jest leczenie nefarmakologiczne
	Kanada	HSC, 2008	+			W początkowej fazie choroby zalecane jest leczenie nefarmakologiczne
	Francja	Prescrire,	?*	?*	?*	*Trudno jednoznacznie określić „kierunek” rekomendacji. Tetrabenazynę określono jako „ewentualnie użyteczną” w

██████	██████	██████	██████	██████
██████	■	█	█	█
██████	■	█	█	█
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	■	■	██████	■
██████	■	■	██████	■
██████	██████	██████	██████	██████




11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych zebrano w poniższej tabeli

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania tetrabenazyny w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w chorobie Huntingtona

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
██████ ██████ ██████	Jednym z wiodących objawów neurologicznych w chorobie Huntingtona są hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne, występujące pod postacią mimowolnych ruchów pływawiczych. Tetrabenazyna, która usuwa dopaminę z zakończeń synaptycznych, jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu ruchów mimowolnych - pływawiczych w przebiegu choroby Huntingtona, redukuje natężenie ruchów mimowolnych o ok. 60-70%. Skuteczność i bezpieczeństwo tetrabenazyny w leczeniu ruchów pływawiczych oceniono pozytywnie w randomizowanych, kontrolowanych badaniach wielośrodkowych (TETRA-HD).	Poza ewentualnym problemem finansowym nie ma argumentów, które przemawiałyby przeciw refundacji tetrabenazyny	Hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne są jednym z najbardziej upośledzających funkcjonowanie pacjentów objawów choroby Huntingtona. Są one przyczyną głębokiej niesprawności oraz izolacji społecznej i zawodowej osób chorych. Tetrabenazyna została w 2008 roku zaakceptowana przez FDA do leczenia hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona. W przeciwieństwie do innych neuroleptyków (olanzapina, tiapridal) nie pogarsza zaburzeń funkcji poznawczych, co w odniesieniu do choroby Huntingtona ma szczególnie istotne znaczenia. Zdecydowanie popieram wprowadzenie Tetrabenazyny w w/w wskazaniu do listy leków

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



	<p>- Tetrabenazyna jest jedynym lekiem z zarejestrowanym wskazaniem leczenia hiperkinez w chorobie Huntingtona. Jako jedyna jest zarejestrowana w tym wskazaniu przez FDA;</p> <p>- Są kliniczne dowody na jej skuteczność (1 badanie klasy I i 1 badanie klasy II);</p> <p>- Jako jedyna ma rekomendacje Amerykańskiej Akademii Neurologii;</p> <p>- Własne doświadczenia dobrej skuteczności w ki kunastu przypadkach (znacznie lepszej niż stosowane wcześniej neuroleptyki).</p>	Wysokie jednostkowe koszty leczenia.	refundowanych. Tetrabenazyna (Tetmodis) powinna być refundowana jako jedyny lek o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu.
---	--	--------------------------------------	---

Opinie ekspertów są pozytywne i zgodne odnośnie wprowadzenia finansowania ze środków publicznych tetrabenazyny we wnioskowanym wskazaniu.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów



„Lek Tetmodis jest stosowany w chorobie Huntingtona na ruchy mimowolne, które najbardziej utrudniają wykonywanie podstawowych czynności, jakie wykonuje człowiek w życiu codziennym: jedzenie, ubieranie się, praca zawodowa.”

	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Jako przedstawiciel pacjentów z chorobą Huntingtona, uważam, że lek powinien być finansowany przez środki publiczne:</p> <p>Pląsawica to rodzaj gwałtownych ruchów mimowolnych, które nasilają się w przebiegu choroby. Ruchy te w znaczący sposób ograniczają możliwość wykonywania pracy oraz codzienne funkcjonowanie chorego, prowadząc w miarę postępu choroby do całkowitej niesprawności. Chory musi zrezygnować z pracy i ulega całkowitej społecznej izolacji. Skuteczna redukcja ruchów mimowolnych jest więc istotna co najmniej z trzech powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - umożliwia dłuższe utrzymanie pracy przez chorego - zmniejsza niesprawność w zakresie codziennych czynności - odsuwa w czasie konieczność zapewnienia choremu zakładu opieki stacjonarnej <p>Zarówno dane kliniczne jak i znane nam doświadczenia pacjentów przyjmujących tetrabenazynę wskazuje, że jest to obecnie najskuteczniejszy lek redukujący ruchy mimowolne, którego przyjmowanie znacząco poprawia sprawność chorego.</p> <p>Tetrabenazyna może powodować objawy niepożądane: zespół parkinsonowski i depresję, dlatego w czasie jej przyjmowania pacjent powinien być pod stałą opieką lekarską. Częstość występowania tych powikłań nie jest duża, dlatego w mojej opinii korzyści ze stosowania tetrabenazyny znacząco przeważają nad ryzykiem działań niepożądanych</p>	<p>Nie zgadzam się z opinią, że lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych i powinien być ogólnie dostępny, bez długiej procedury oczekiwania na sprowadzenie:</p>	<p>Całkowicie popieram finansowanie trapii we wskazaniu choroby Huntingtona. Chorzy pozostający pod opieką Stowarzyszenia, którzy są leczeni tetrabenazyną cechują się mniejszym nasileniem ruchów mimowolnych. U osób tych rehabilitacja jest bardziej skuteczna i są bardziej sprawni zarówno w pracy jak i w codziennych czynnościach. Z tego względu uważam finansowanie tetrabenazyny ze środków publicznych za zasadne.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tetmodis (tetrabenazyna) we wskazaniu: hiperkinetyczne zaburzenia motoryczne w chorobie Huntingtona. Wnioskodawca uwzględnia sytuację, w której tetrabenazyna zostanie

Problem zdrowotny

Choroba Huntingtona (ICD-10 G10) jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominująco, cechującą się ruchami płasawiczymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości. Głównym objawem są ruchy płasawicze [Szczeklik 2011]. Częstość występowania ch. Huntingtona w USA i Europie ocenia się na 4-8 przypadków na 100 000 mieszkańców. [Rowland 2008]. Wg ekspertów klinicznych (stanowiska przygotowane dla Agencji) do następstw choroby/stanu zdrowotnego należy zaliczyć: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. Samodzielne egzystowanie ograniczają głównie ruchy mimowolne. Ponadto zdaniem ekspertów utrzymujące się ruchy mimowolne, płasawice wyczerpują chorych, uniemożliwiają jedzenie i inne czynności dnia codziennego, a utrzymujące się ruchy mimowolne o dużym nasileniu są głównym źródłem urazowości i skrócenia życia chorych i w sposób oczywisty zmniejszają istotnie jakość życia chorych przez uniemożliwienie kontaktu z innymi osobami.

Alternatywne technologie medyczne

Skuteczność kliniczna

Na podstawie jedynego badania z randomizacją HSG 2006, tetrabenazyna względem placebo istotnie statystycznie polepszyła wyniki chorych uzyskane w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawiczych, zmniejszając je o 3,5 pkt. (parametr MD wyniósł -3,50 [95% CI: -5,18; -1,82]) (jedyne pierwszorzędowe punkt końcowy w badaniu HSG 2006). W grupie TBZ zaobserwowano również większy odsetek chorych, u których wynik w podskali UHDRS dotyczącej ruchów płasawiczych zmniejszył się o co najmniej 3 punkty: 69% w porównaniu do 20% w grupie PLA (różnica istotna statystycznie). W przypadku redukcji zaburzeń ruchowych ogółem, tetrabenazyna także wykazała przewagę nad placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotnych różnic nie wykazano także pod względem redukcji zaburzeń chodu i parkinsonizmu.

W porównaniu do placebo tetrabenazyna nie zmieniała istotnie wyników podskali UHDRS dotyczących zachowania chorego, całkowitej sprawności (TFC) i niezależności chorego, a także zdolności samodzielnego funkcjonowania.

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka****Uwagi do zapisów programu lekowego**

Proponowany sposób finansowania nie dotyczy programu lekowego

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na szereg opcji terapeutycznych stosowanych w redukcji zaburzeń hiperkinetycznych. Wytyczne HDSA 2011, HDA 2009 i HSC 2008 zalecają neuroleptyki, benzodiazepiny oraz leki wypłukujące dopaminę (m.in. tetrabenazyna). W początkowej fazie zalecane jest leczenie nefarmakologiczne, ponieważ stosowane leki mogą pogorszyć inne aspekty związane z chorobą (procesy poznawcze, stan emocjonalny). Natomiast wytyczne AAN 2012 zalecają tetrabenazynę, amantadynę i riluzol, wskazując jednocześnie, iż brak jest dostępnych dowodów na wykorzystanie w powyższym wskazaniu neuroleptyków. W wyniku wyszukiwania odnaleziono tylko jedna – pozytywną - rekomendacja refundacyjną, HAS z 2011 roku.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAN 2012	Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> . 2012 Aug 7;79(6):597-603. Epub 2012 Jul 18.
Bonelli 2002	Bonelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. <i>Clinical Neuropharmacology</i> 2002, 25(5): 263-5
Bonelli 2006	Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. <i>Curr Pharm Des.</i> 2006;12(21):2701-20
Burgunder 2011	Burgunder J-M, Guttman M, Perlman S i in. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. <i>PLoS Curr.</i> 2011 September 2 [revised 2011 October 13]; 3: RRN1260
Caraceni 1977	Caraceni T., Giovannini P., Girotti F. i in. Pharmacology of Huntington's chorea. Personal experience. <i>European Neurology</i> 1977, 16 (1-6): 42-50
ChPL Haloperidol WZF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Haloperidol WZF
ChPL Kwetiapina Neuropharma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kwetiapina Neuropharma
ChPLOlanzapina Stada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olanzapine Stada
ChPL Rispolept	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rispolept
ChPL Tetmodis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tetmodis
ChPL Tiapridal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tiapridal
Clay 2011	Clay E, Perthame E, Maman K i in. <i>Describing and comparing utility from EQ-5D and SF-6D in a huntington's disease population</i> , Value in Health, Conference: ISPOR 14th Annual European Congress, Madrid, Spain, Conference Publication: (var.pagings). 14 (7), 2011
FDA-Desygnacja	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/OOPD_Results_2.cfm?Index_Number=108897 [dostęp 29.06.2012]
FDA-rejestracja	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Set_Current_Drug&AppNo=021894&DrugName=XENAZINE&ActiveIngred=TETRABENAZINE&SponsorApplicant=VALEANT%20PHARMS&ProductMktStatus=1&goto=Search.DrugDetails [dostęp 16.07.2012]
Dorsey 2011	Dorsey R., Biglan K., Eberly S. i in. Use of Tetrabenazine in Huntington Disease Patients on Antidepressants or with Advanced Disease: Results from the TETRA-HD Study. <i>PLoS Curr.</i> 2011, 13 (3): RRN1283
Duff 2008	Duff K., Beglinger L.J., O'Rourke M.E. i in. Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. <i>Annals of Clinical Psychiatry</i> 2008, 20(1): 1-3
Fasano 2008	Fasano A., Cadeddu F., Guidubaldi A. i in. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington disease. <i>Clinical Neuropharmacology</i> 2008, 31(6): 313-8
Frank 2008	Frank S., Ondo W., Fahn S. i in. A study of chorea after tetrabenazine withdrawal in patients with Huntington disease. <i>Clinical Neuropharmacology</i> 2008, 31(3): 127-133
Frank 2009	Frank S. Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: an open-label continuation study. <i>Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. BMC Neurology</i> 2009, Dec 18(9): 62
Girotti 1984	Girotti F., Carella F., Scigliano G. i in., Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 1984, 47(8): 848-52
HAS 2005	XÉNAZINE 25 mg, comprimé sécable flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 112 comprimés : 369 319-1. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis 5 octobre 2005. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_247128/avimedicamentct032263pdf
HAS 2011	XENAZINE 25mg, comprimé sécable B/112 (CIP : 3693191). Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis 30 novembre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1190054/xenazine-30-11-2011-avis-ct9850
HDA 2009	A Physician's Guide to the Management of Huntington Disease. Pharmacological and Non-pharmacological interventions. Huntington's Disease Association 2009.
HDSA 2011	A Physician's Guide to the Management of Huntington Disease, III ed. Huntington's Disease Society of America 2011
HSC 2008	Physician's Guide to the Management of Huntington Disease, II ed. Huntington Society of Canada 2008.
Huang 1976	Huang C.Y., McLeod J.G., Holland R.T. i in. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's chorea. <i>Medical Journal</i> 1976, 1(16): 583-4
HSG 2006	Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial.

	Neurology 2006, 66(3): 366-72
Jasińska-Myga 2010	Jasińska-Myga B. Zespoły pozapiramidowe u osób w podeszłym wieku. Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (4): 196-201
Kenney 2007	Kenney C., Hunter C., Davidson A. i in. Short-term effects of tetrabenazine on chorea associated with Huntington's disease. Movement Disorders 2007, 22(1): 10-3
Kingston 1979	Kingston D. Tetrabenazine for involuntary movement disorders. Medical Journal 1979, 1(13): 628-30
McLellan 1972	McLellan D.L. The suppression of involuntary movements with tetrabenazine. Scottish Medical Journal 1972, 17(11): 367-70
Mestre 2009	Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD006456
Ondo 2002	Ondo W.G., Tintner R., Thomas M. i in. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. Clinical Neuropharmacology 2002, 25(6): 300-2
ORP_155/2012	Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Pakkenberg 1968	Pakkenberg H. The effect of tetrabenazine in some hyperkinetic syndromes. Acta Neurologica Scandinavica 1968, 44(3): 391-3
Paleacu 2002	Paleacu D., Anca M., Giladi N. i in. Olanzapine in Huntington's disease. Acta Neurologica Scandinavica 2002, 105(6): 441-4
Quinn 1984	Quinn N., Marsden C.D. i in. A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1984, 47(8): 844-7
Rev Prescrire 2007	Tétrabénazine (Xenazine®). Maladie de Huntington, h em ballisme: pas mieux que les neuroleptiques. Rev Prescrire 2007 ; 27 (281) : 174.
Rowland 2008	Rowland L. Neurologia Merritta. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008. Strona od 824 do 826.
Squitieri 2001	Squitieri F., Cannella M., Piorcellini A. i in. Short-term effects of olanzapine in Huntington disease. Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology 2001, 14(1): 69-72
Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011. Strona od 2008 do 2009
Togli 1978	Togli J.U., McGlamery M., Sambandham R.R. Tetrabenazine in the treatment of Huntington's chorea and other hyperkinetic movement disorders. Journal of Clinical Psychiatry 1978, 39(1): 81-7

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach AOTM-OT-4350-13(17)/TG/2012, DSOZ/2012/076/0737/W/18474/KI
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach MZ-PLA-460-12525-1163/KKU/12; AOTM-BK-073-29(11)/GSz/20121; AOTM-OT-4350-13(12)/TG/2012; MZ-PLR-460-15159-4/KB/12; MZ-PLR-15159-6/KB/12
3.	Korespondencja z firmą [REDACTED]: pisma z dnia 22 marca 2012r., 26 lipca 2012r. i 3 września 2012r.
4.	[REDACTED], z dnia 14 czerwca 2012 r.
5.	[REDACTED], z dnia 20 czerwca 2012r.
6.	[REDACTED], z dnia 28 sierpnia 2012 r.

14. Załączniki

[REDACTED] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]. Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza ekonomiczna [REDACTED]

[REDACTED] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia oraz Analiza racjonalizacyjna [REDACTED]

[REDACTED] Tetrabenazyna w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych w chorobie Huntingtona. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]

Zal. 5. Strategie wyszukiwania w bibliograficznych bazach danych: Pubmed, Embase, Cochrane Library (wg AOTM)

Zal. 6. Ocena badań w skali Jadad (wg AOTM)