



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 78/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną refundację leków zawierających substancje czynne: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniach pozarejestacyjnych: Zespół Tourette'a.

Uzasadnienie

W uzupełnieniu do opinii Rady nr 210/2018 odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w zespole Tourette'a: polskiej grupy ekspertów (Janik 2018) oraz wytyczne amerykańskie (AAN 2019).

Na podstawie wytycznych przedstawionych w pracy Janik 2018 można wskazać, że neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w pracy wymieniono m.in. oceniane neuroleptyki [poziom rekomendacji]: rysperydon [A], arypiprazol [B], zyprazydon [B], sulpiryd [B]). Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol.

Ponadto wskazano, iż w sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę. Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát [poziom rekomendacji: B] są lekami trzeciego wyboru.

W wytycznych praktyki klinicznej AAN 2019 wskazano na możliwość stosowania w leczeniu tików u osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi m.in.: leki przeciwpsychotyczne (w tym oceniane: rysperydon, arypiprazol i zyprazydon) oraz topiramát. W pracy nie wskazano preferowanych leków stosowanych w ramach poszczególnych rzutów leczenia. W rekomendacji nie odniesiono się do możliwości terapii z zastosowaniem sulpirydu.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. W poprzednim opracowaniu Agencji określono,



że: „Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w leczeniu tików stosuje się leki: rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (AACAP 2013) oraz europejskich (ESSTS 2011), topiramata w 1 wytycznych kanadyjskich (Pringsheim 2012), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (AACAP 2013).”

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno nowe badanie RCT (Tao 2019) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu względem walproinianu sodu w analizowanym wskazaniu. Wynik dla TTS (Total Tic Score) w skali YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) zmniejszał się z czasem w obu grupach, podczas gdy wynik dla grupy arypiprazolu był istotnie wyższy w 5. dniu ($p < 0,05$) i 10. dniu ($p < 0,05$) niż w grupie walproinianu sodu. Nie było istotnej różnicy w punktacji TESS (Treatment Emergent Symptom Scale) między obydwoma grupami.

W odnalezionych przeglądach systematycznych odniesiono się głównie do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania arypiprazolu w omawianym wskazaniu (Coustals 2021, Conte 2020, Iasevoli 2020, Mittal 2019, Pringsheim 2019 i Lee 2018). Dane na temat rysperydonu i zyprazydonu przedstawiono w przeglądach Iasevoli 2020 oraz Pringsheim 2019. Skuteczność i bezpieczeństwo topiramatu została omówiona w przeglądzie Yu 2020, Mittal 2019 i Pringsheim 2019.

W przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności sulpirydu w leczeniu zespołu Tourette’a. W pracy Iasevoli 2020 przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa terapii za pomocą sulpirydu oparte na danych z jednego badania retrospektywnego i jednego opisu przypadku.

Podsumowując wyniki przeglądu Lee 2018 – coraz więcej dowodów wskazuje na skuteczność i tolerancję leków przeciwpsychotycznych stosowanych w zaburzeniach zdrowia psychicznego u dzieci i młodzieży, jednak potrzebne są dalsze badania, aby można było przeprowadzić oparte na dowodach porównania między lekami u pacjentów w różnych stanach rozwojowych, współistniejących chorobach psychicznych i u wszystkich grup społeczno-ekonomicznych. Atypowe leki przeciwpsychotyczne wykazały ogromny potencjał w leczeniu niezliczonych chorób psychicznych u młodszych pacjentów, a wiedza funkcjonalna dotycząca tej zróżnicowanej klasy leków będzie rosła dopiero w nadchodzących latach.

Należy mieć nadzieję, że przyszłe badania umożliwią lepsze dokonywanie świadomych wyborów terapeutycznych, które uwzględnią indywidualne cechy pacjenta przy wyborze środków psychofarmakologicznych, oraz że dane te będą mogły zostać włączone do praktyk opartych na dowodach w warunkach klinicznych.

W ramach przeglądu systematycznego Pringsheim 2019, który posłużył jako podstawa do opracowania wytycznych praktyki American Academy of Neurology (AAN) dotyczących leczenia tików u osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi stwierdzono, że chociaż istnieją dowody potwierdzające skuteczność kilku metod leczenia, nadal istnieją luki w wiedzy. Wiele interwencji zostało przebadanych tylko w jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu o krótkim czasie trwania, przy niewielkich liczebnościach próby. Nieodłączne cechy zaburzeń tikowych, z pojawianiem się i zanikaniem objawów w czasie, efektem placebo, jak również tłumieniem tików podczas wizyt klinicznych, mogą zakłócać ocenę objawów w badaniach klinicznych. Nadal istnieje potrzeba randomizowanych, kontrolowanych badań nad interwencjami w przypadku tików w celu dalszej oceny zarówno długoterminowej skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Przy formułowaniu zaleceń dotyczących leczenia należy wziąć pod uwagę zarówno skuteczność, jak i niepożądane efekty związane z interwencjami.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4221.33.2021 „Rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon we wskazaniu: Zespół Tourette'a”, data ukończenia: 16.06.2021 r.