



Opinia Rady Przejrzystości

nr 25/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum oraz olanzapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum oraz olanzapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w leczeniu choroby Huntingtona.

Uzasadnienie

Choroba Huntingtona jest genetycznie uwarunkowana mutacjami w chromosomie 4. Objawy choroby pojawiają się zazwyczaj między 30 a 50 rokiem życia, nasilają się wraz z wiekiem doprowadzając do znacznego upośledzenia funkcjonowania pacjenta. W leczeniu objawowym zaburzeń towarzyszących chorobie Huntingtona tradycyjnie stosuje się między innymi leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol i olanzapinę. Obserwacje kliniczne wskazują, że leki te mogą być skuteczne w leczeniu objawów płasawicznych oraz zaburzeń psychicznych towarzyszących chorobie Huntingtona jednakże w chwili obecnej nie ma danych wysokiej jakości świadczące o skuteczności tego typu postępowania. Jednakże według informacji pochodzących z licznych badań otwartych można oczekiwać pozytywnego efektu klinicznego. Co więcej zdaniem klinicyстів leki przeciwpsychotyczne stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii choroby Huntingtona (Burgunder, 2011). Także, według ostatnich rekomendacji AAN (Armstrong 2012) również zwraca się uwagę, że leki przeciwpsychotyczne z względu na wieloletnie doświadczenie kliniczne mogą być ważną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Huntingtona.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy 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.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy 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.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków



publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **haloperidolum** oraz **olanzapinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne haloperidolum oraz olanzapinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
522	haloperidolum	Haloperidol WZF, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990722617	177.2, Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie choroby Huntingtona
764	olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990806751	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie zaburzeń ruchowych (płaszawicy) w chorobie Huntingtona
765		Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990806799		
766*		Lanzapin*, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990703302		
767*		Lanzapin*, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990703685		
768		Olanzapina Mylan, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990697526		
769		Olanzapina Mylan, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (blist.Alu/Alu), 5909990697649		
770		Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990793341		
771		Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990793365		
772		Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990793389		
773*		Olanzapine Teva*, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990638253		
774*		Olanzapine Teva*, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990638338		
775		Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990638444		
776		Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990638482		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
777		Olanzaran, tabl. , 5 mg, 28 tabl. , 5909990766895		
778		Olanzaran, tabl. , 10 mg, 28 tabl. , 5909990766901		
779		Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990767045		
780		Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990767052		
781		Olanzin, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990637126		
782		Olanzin, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990637218		
783*		Olasyn* 10 mg , tabl. , 10 mg, 28 tabl. , 5909990769094		
784*		Olasyn* 5 mg , tabl. , 5 mg, 28 tabl. , 5909990768950		
785		Olazax, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990782239		
786		Olazax, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990782246		
787		Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990782253		
788		Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990782260		
789		Olpinat, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990781782		
790		Olpinat, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., 5909990781805		
791		Olzapin, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990335343		
792		Olzapin, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990335367		
793		Olzin, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990729081		
794		Olzin, tabl. , 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990729159		
795*		Parnassan*, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990743599		
796		Ranofren, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990640287		
797*		Sanza* 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990692668		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
798*		Sanza* 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990692590		
799		Synza 10 mg, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990704866		
800		Synza 5 mg, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990704750		
801		Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. (blis.Alu-OPA), 5909990069705		
802		Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. (blis.Alu-OPA), 5909990069866		
803		Zalasta, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909991081812		
804		Zalasta, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909991081911		
805*		Zapilux*, tabl. powl., 5 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990647804		
806*		Zapilux*, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990647835		
807*		Zapilux*, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990648139		
808*		Zapilux*, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990648160		
809		Zolafren, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990916917		
810		Zolafren, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990917013		
811		Zolafren, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991064518		
812		Zolafren, kaps. twarde, 10 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991064716		
813		Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990775675		
814		Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990775682		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
815		Zolaxa, tabl. powł., 5 mg, 30 tabl. (5 blist.po 6 szt.), 5909991096816		
816		Zolaxa, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (5 blist.po 6 szt.), 5909991097011		
817		Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl. , 5909990892082		
818		Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl. , 5909990892129		
819		Zyprexa, tabl. powł., 5 mg, 28 tabl., 5909990743117		
820		Zyprexa, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990743315		

W aktualnym załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r nie ma 13 preparatów zawierających olanzapinę (zaznaczone „”), które znajdowały się na liście opublikowanej 22.02.2013.

Problem zdrowotny

Choroba Huntingtona jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominująco, cechującą się ruchami płasawicznymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości.

Częstość występowania wynosi 4-8/100 000.

Przyczyną choroby jest nadmierna ekspansja regionu powtórzeń CAG w obrębie genu HTT. Allele patogenne zawierają >36 powtórzeń CAG. Większa liczba powtórzeń wiąże się z wcześniejszym początkiem klinicznym. Postać o początku w wieku młodzieńczym występuje zazwyczaj u osób mających >60 powtórzeń CAG. Zmiany patologiczne obejmują głównie jądro ogoniaste, skorupę i korę mózgową. Ruchy płasawicze przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABA-ergicznego.

Głównym objawem są ruchy płasawicze. Charakterystyczne jest również otępienie z postępującymi zaburzeniami pamięci. Napięcie mięśni jest zmniejszone, z wyjątkiem tzw. postaci Westphala (początek choroby w dzieciństwie), w której stwierdza się bezruch i sztywność. Często obserwuje się zjawisko antycypacji (głównie przy dziedziczeniu od ojca), polegające na coraz wcześniejszym ujawnianiu się choroby w kolejnych pokoleniach. Zależy to od wzrastającej z pokolenia na pokolenie liczby powtórzeń CAG.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się nieprawidłowości. W TK i MR – poszerzenie układu komorowego z charakterystycznym obrazem komór bocznych w kształcie skrzydeł motyla, wynikającym z zaniku jąder ogoniastych. PET ujawnia zwolnienie metabolizmu w jądrze ogoniastym, skorupie i korze.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Haloperidolum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne butyrofenonu.

Kod ATC: N05 AD01

Lek (Haloperidol WZF 0,2%, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór) został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 16.12.2002.

Haloperydol jest silnym antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów dopaminergicznych. Wykazuje właściwości antycholinergiczne, wiąże się również z receptorami opioidowymi.

Wykazuje silne działanie przeciwpsychotyczne przy znikomym działaniu antycholinergicznym, wykazując silne powinowactwo do receptora D2. Wykazuje też silne działanie sedatywne, umiarkowane działanie antyautystyczne, bez wpływu aktywizującego i przeciwdepresyjnego. Znikome działanie antycholinergiczne z jednej strony chroni przed zaburzeniami o typie majaczenia, jednak odpowiada też za wpływ depresjotwórczy haloperidolu. Jest to jeden z najsilniejszych leków neuroleptycznych (50 razy silniejszy od chlorpromazyny), silniej od niego działają związki podstawione bromem zamiast chlorem. W schizofrenii działa silnie na objawy wytwórcze. U osób pobudzonych zmniejsza napęd psychoruchowy, niepokój. Ma także działanie przeciwwymiotne oraz hamuje skutecznie nudności i czkawkę.

Olanzapinum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny.

Kod ATC: N05 AH03

Lek (Zyprexa) został pierwszy raz dopuszczony do obrotu przez EMA 27.09.1996 roku.

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastroj, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

Alternatywne technologie medyczne

Brak komparatorów w wnioskowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania na stronach PubMed, EmBase (OVID) oraz Cochrane odnaleziono 9 publikacji włączonych do niniejszego opracowania: 1 przegląd systematyczny (Bonelli 2006), 2 badania retrospektywne opisowe (Desamericq 2011, Coban 2010) oraz 6 opisów przypadków.

Przegląd systematyczny Bonelli 2006:

Opracowanie powstało na podstawie systematycznego przeglądu baz danych: Medline 1965-2005, Cochrane Library 1969-2005. Odnaleziono 218 publikacji: 20 RCT, 55 nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, 54 badania open label oraz 89 opisów przypadków.

Haloperidolum – odnaleziono 3 nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną i 3 badania otwarte dla wykorzystania tego leku w leczeniu objawu płasawicy w przebiegu choroby. Wskazują one na skuteczność leku w obniżaniu intensywności tego objawu w przebiegu choroby. W nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną (13 pacjentów) nie wykazano skuteczności leku w leczeniu zaburzeń chodu. Wykazano skuteczność leku w leczeniu drażliwości, wybuchów agresji i depresji.

Olanzapina – w 2 badaniach otwartych wykazano działanie przeciwpsychotyczne leku w niskich dawkach (5 mg/dzień). W jednym badaniu otwartym wykazano, iż olanzapina w wysokiej dawce (30 mg/dzień) leczy ruchy płasawicze, zaburzenia organów mowy, zręczność palców i chód. Dwa nieduże badania otwarte wykazały skuteczność leczenia depresji, lęków, irytacji i obsesji. Nie odnotowano działań niepożądanych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat liczebności populacji chorych na chorobę Huntingtona, u których zalecane jest stosowanie leków haloperidolum oraz olanzapinum.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację kliniczne dotyczącą leczenia choroby Huntingtona: Armstrong 2013 oraz publikację podważającą niektóre założenia w niej przyjęte Reilmann 2013. Wytyczne Armstrong 2013 zostały wydane przez Amerykańską Akademię Neurologii. Opracowane powstało na podstawie systematycznego przeglądu publikacji. Włączono 33 publikacje. W publikacji Reilmann 2013 zwrócono uwagę na niewłaściwe wartościowanie włączonych do rekomendacji publikacji i oparcie się na jednej grupie objawów, która nie zawsze jest podstawowym

problemem podczas terapii choroby Huntingtona. W rekomendacji nie odniesiono się do zastosowania haloperidolum i olanzapinum w leczeniu choroby Huntingtona.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafała Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy 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.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-19/2013, „Stosowanie haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.