



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 59/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orap (pimozidum) tabletki á 1 mg i 4 mg we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Orap (pimozidum) kapsułki 1 mg i 4 mg we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych oraz choroba Leigha, w terapii drugorzutowej przy nieskuteczności lub złej tolerancji risperidonu lub haloperidolu.

Uzasadnienie

Brak jest danych naukowych wskazujących na większą efektywność pimozydu w porównaniu do risperidonu i haloperidolu, (interwencji tanich i powszechnie dostępnych,) a lek ten może mieć mniej działań niepożądanych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 marca 2013 r. (znak pisma: MZ-PLD-460-18219-1/AL/13) dotyczyło zbadania na podstawie art. 31n Ustawy o świadczeniach, zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orap (pimozidum) tabletki á 1 mg i 4 mg we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha.

Podstawa prawna została zmieniona na art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespół Gillesa de la Tourette'a jest stanem klinicznym charakteryzującym się pojawianiem w początkowej fazie tików motorycznych (mruganie oczami lub wykrzywanie ust). Z biegiem czasu pojawiają się tiki bardziej złożone, takie jak: oblizywanie się, pociąganie nosem, plucie, uderzanie, podskakiwanie, itp. Tiki wokalne zazwyczaj pojawiają się nieco później, przeciętnie w wieku 11 lat. Zespół Tourette'a dotyka 1-5 na każde 1000-10 000 osób. Większość ludzi z zespołem Tourette'a nie wymaga leczenia farmakologicznego. Niemniej jednak, gdy objawy choroby są bardzo nasilone, a tiki w znacznym stopniu utrudniają normalne funkcjonowanie, stosuje się środki farmakologiczne. W przypadku osób cierpiących na Zespół Tourette'a stosuje się głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne. Stosowane są: haloperidol, sulpiryd, tiapryd, klozepina, topiramet.



Zespół tików przewlekłych ruchowych lub wokalnych charakteryzuje się obecnością pojedynczych lub mnogich tików ruchowych lub wokalnych, ale nie obu naraz i tylko przez pewien czas trwania choroby. Tiki występują wiele razy w ciągu dnia, prawie codziennie lub z przerwami, przez okres dłuższy niż 1 rok, a równocześnie nie występuje ani razu okres wolny od tików trwający dłużej niż 3 kolejne miesiące. Częstość tików przewlekłych oceniana jest na 0,1 do 0,3%.

Zespół tików przejściowych charakteryzują pojedyncze lub mnogie tiki ruchowe i/lub wokalne. Tiki występują przez okres ponad 4 tygodni, ale nie dłużej niż 12 kolejnych miesięcy, wiele razy w ciągu dnia, prawie codziennie lub z przerwami. Tiki przejściowe występują u 4-24% dzieci w wieku szkolnym.

Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

W przewlekłej chorobie tikowej albo przewlekłych tikach ruchowych lub głosowych o łagodnym przebiegu farmakoterapia nie jest wskazana. Leczenie farmakologiczne powinno być jednak brane pod uwagę u tych chorych, u których tiki w istotny sposób zaburzają funkcjonowanie — zakłócają możliwość nauki i współżycie z innymi dziećmi. Stosuje się haloperidol, klonidynę, jak również pimozyd. Stosowane w leczeniu zaburzeń tikowych leki mogą powodować takie objawy, jak: senność, męczliwość, wzrost masy ciała, sztywność i drżenie mięśni, obniżenie nastroju lub pobudzenie, a nawet zachowania agresywne, bóle i zawroty głowy, spadek ciśnienia tętniczego oraz powikłania kardiologiczne.

Zespół Leigha charakteryzuje się hipotonią, wymiotami, ataksją, małym przyrostem, opóźnieniem rozwoju, padaczką, kwasicą mleczanową, zaburzeniami oddychania, zaburzeniami funkcji nerek, zaburzeniami widzenia, oftalmoplegią. Choroba występuje z częstością 1:77 000 do 1 : 34 000.

Choroba jest nieuleczalna i jak dotąd brak jest skutecznych metod leczenia przyczynowego. Zaleca się jednak suplementację witamin lub kofaktorów, w tym B1, czyli tiaminy oraz witaminy B2 – ryboflawiny i koenzymu Q10. Ich skuteczność zależy od wady podstawowej. Jeśli chodzi o kwasicę mleczanową, wyrównuje się ją wodorowęglanem sodu lub cytrynianem sodu. Pacjenci na ogół nie dożywają wieku dorosłego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pimozydum jest pochodną difenylobutylopiperydyny. Ponad 50% dawki pimozydu wchłania się po podaniu doustnym. Na podstawie profilu farmakokinetycznego oceniono, że pimozyd ulega w sposób istotny metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w surowicy występuje zwykle od sześciu do ośmiu godzin po podaniu. Pimozyd metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie przy udziale cytochromu P450 3A4. W mniejszym stopniu metabolizowany jest przez cytochrom P450 1A2. Na główne metabolity składają się: 1-(4-piperydylo)-2-benzimidazolinony i 4,4-bis(4-fluorofenilo) kwasu masłowego. Działanie przeciwpsychotyczne tych metabolitów nie jest poznane. Główną drogą wydalania pimozydu i jego metabolitów są nerki. Pimozydum jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny.

Alternatywne technologie medyczne

W Polsce w wymienionych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne: haloperidol, sulpirid, kwetiapina, risperidon, klozapina i topiramet.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Ocenę efektywności klinicznej stosowania pimozydu w leczeniu zespołu Tourette'a, zespołu tików przewlekłych, tików przejściowych i choroby Leigha przeprowadzono w oparciu o dowody naukowe

odnalezione w ramach przeglądu literatury. Do przeglądu włączone zostały badania kliniczne, przeglądy, przeglądy systematyczne oraz przeglądy systematyczne z metaanalizą.

Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych opisujących stosowanie pimozydu w chorobie Leigha.

Na podstawie zgromadzonych dowodów naukowych należy stwierdzić, że pimozyd jest w porównaniu z placebo skutecznym lekiem w zespole Tourette'a (Pringsheim 2009) oraz innych zespołach tików (Pringsheim 2012). Odnalezione badania nie wykazały różnic w skuteczności działania pimozydu vs risperidon i haloperidol (Roessner 2013, Weisman 2012, Pringsheim 2012, Bruggerman et al. 1999).

Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pimozydu należą: objawy pozapiramidowe, depresja, zwiększenie apetytu i wydłużenie odcinka QT (Roessner 2013, Shapiro 1989).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na fakt braku odpowiedzi ze strony NFZ w kwestii populacji oraz MZ (brak danych odnośnie liczby wydanych zgód na import docelowy, brak podania kosztu preparatu) nie było możliwe przygotowanie części związanej z wpływem na budżet płatnika publicznego.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu baz informacji medycznej oraz stron internetowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w chorobie Leigha, zespole Gillesa de la Tourette'a, zespole tików przejściowych i zespole tików przewlekłych nie odnaleziono żadnych wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw ani agencji HTA dotyczących wnioskowanej technologii.

Znaleziono 2 wytyczne opublikowane przez zespoły specjalistów:

Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy, 2012

Wytyczne te wskazują na klonidynę i guanfacynę jako leki zalecane w leczeniu tików u dzieci. Sporządzono również zalecenia o niskiej wartości merytorycznej dla pimozydu, haloperidolu, flufenazyny, metoklopramidu (tylko u dzieci), risperidonu, arypiprazolu, olanzapiny, kwetiapiny, zyprazydonu, topiramatu, baklofenu (tylko u dzieci), iniekcji toksyną botulinową, tetrabenazyny i kanabinoidów (tylko u dorosłych) w leczeniu zespołów tików.

European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders, 2011

Zdaniem ekspertów risperidon może być zalecany jako pierwsza linia leczenia. Największym ograniczeniem w jego stosowaniu są działania niepożądane – przyrost masy i sedacja. Zaleca się również stosowanie pimozydu oraz haloperidolu, który wskazany jest do leczenia tików w większości krajów europejskich. Pimozyd jest lekiem o lepszym profilu działań niepożądanych niż haloperidol. Tiapryd i sulpiryd może być zalecany w oparciu o doświadczenie kliniczne i korzystny profil działań niepożądanych. Aripipazol został uznany za lek o dużym potencjale, zwłaszcza w przypadkach opornych na leczenie oraz prawdopodobnie mniejszego ryzyka ciężkiej nadwagi. Pozostałymi lekami, które mogą być stosowane w leczeniu zespołu Tourette'a są: klonidyna, guanfacyna, olanzapina, kwetiapina, zyprazydon.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-DS-434-1/2013, „Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orap (Pimozidum) tabletki á 1 mg i 4 mg we wskazaniu: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette’a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha”, 3 kwietnia 2013 r.