



Rekomendacja nr 12/2018

z dnia 26 stycznia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), zespół Leigha

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette).

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniu zespół Leigha.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, jako terapii drugorzutowej we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette). Prezes Agencji, uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu zespół Leigha, ze względu na brak badań potwierdzających skuteczność lub odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej nie są jednoznaczne lub nie wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w skuteczności pomiędzy pimozidem a haloperydolem, który jest jedynym refundowanym komparatorem we wskazaniu zespół Giles de la Tourette'a oraz w tikach istotnie zaburzających funkcjonowanie. Pozostałe leki (rysperydon, arypiprazol i olanzapina), z którymi porównano pimozyd można uznać za komparatory dodatkowe, ponieważ są to leki stosowane, lecz niezarejestrowane w powyższych wskazaniach. Wyniki porównania z komparatorami dodatkowymi, również są niejednoznaczne lub nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano różnice istotne statystycznie w porównaniu pimozydu z arypiprazolem, gdzie wykazano większą redukcję względem stanu początkowego ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) oraz wzrost



ECG-QT (elektrokardiogram – odstęp między początkiem fali Q a końcem fali T w elektrokardiogramie) oraz ECG-QTc – (QT skorygowane o częstość akcji serca) w grupie leczonej pimozydem. Ponadto odnotowano różnice istotne statystycznie w ramach mniejszego ryzyka bezsenności podczas terapii rysperydonem w porównaniu z pimozydem. Jednak większość wyników było nieistotnych statystycznie lub niejednoznacznych. Należy podkreślić, że włączone do przeglądów systematycznych badania, były przeprowadzone na niewielkich populacjach, co może wpływać na niepewność wyników. Ponadto istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest tylko jedno odnalezione badanie we wskazaniach przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz brak odnalezionych badań we wskazaniu zespół Leigha.

Należy zauważyć, że istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe związane z tikami za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Podkreślenia wymaga również fakt, że w 2013 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozyd) we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych oraz choroba Leigha).

Przeprowadzone oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że roczne koszty refundacji leku będą wynosić około 10 000 zł.

W jednej rekomendacji klinicznej wskazano na stosowanie pimozydu, w leczeniu tików u dzieci i młodzieży. Finansowanie preparatu Orap we wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz zespół Gilles de la Tourette'a znalazło również poparcie w jednej z dwóch opinii eksperckich.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orap (pimozydum), tabletki á 1 i 4 mg, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespół tików ruchowych lub głosowych (zespół Gilles de la Tourette'a)

Zaburzenia neuropsychiatryczne, charakteryzujące się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż rok. Choroba jest diagnozowana przed 21 r.ż. najczęściej między 2. a 15. rokiem życia.

Pierwszymi objawami są zazwyczaj tiki motoryczne twarzy: 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.

Według badania Rowland 2008, częstość występowania zespołu Tourette'a w populacji chłopców wynosi 5 na 10 000 natomiast w populacji dziewcząt 3 na 10 000 osób. W populacji ogólnej tiki występują z częstością 1-2%.

Zespół Tourette'a jest zaburzeniem przewlekłym. Tiki mogą różnić się u poszczególnych osób stopniem intensywności – objawy choroby mogą być łagodne i pozwalają na prowadzenie

normalnego stylu życia. W ciężkich przypadkach choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie, w szkole, w pracy, a także w innych ważnych sferach życia i trwa do końca życia.

Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne)

Tiki to nagłe, mimowolne, powtarzające się ruchy lub dźwięki. Częstość występowania tików przewlekłych (trwających dłużej niż rok) oceniana jest na 0,1 do 0,3%. Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Zespół Leigha

W chorobie dochodzi do zaburzeń procesów oddychania komórkowego, co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Choroba występuje z częstością 1:77 000 do 1:34 000 urodzeń.

Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, związany z chromosomem X.

Przyczyny występowania choroby obejmują:

- Zaburzenia w DNA jądrowym;
- Zaburzenia w DNA mitochondrialnym;
- Mutacje w genach DNA jądrowego i mitochondrialnego.

Zaburzenia te prowadzą do upośledzenia mechanizmu oksydacyjnego, czego następstwem jest obumieranie tkanek, które nie są zaopatrywane w odpowiednią ilość energii. Pierwsze zmiany mogą dotyczyć komórek wymagających dużej ilości energii, takich jak mózg, co jest przyczyną upośledzenia umysłowego i opóźnienia rozwoju. W zespole Leigha wiele części mózgu dotkniętych ulega uszkodzeniu, wliczając jądra podstawne, których funkcja związana jest z kontrolą ruchów, pień mózgu odpowiedzialny za funkcję oddychania, połykania, widzenie i słyszenie oraz mózdzek, który odpowiada za utrzymanie równowagi ciała oraz zależne od woli ruchy mięśni.

Zazwyczaj początek objawów występuje u dzieci przed 12 miesiącem życia, rzadziej w okresie młodzieńczym czy wczesnej dorosłości.

Rokowanie, w zależności od stopnia niedoboru enzymów, jest niepomyślne. Pacjenci umierają zazwyczaj w okresie niemowlęcym lub dziecięcym, rzadko dożywają okresu dojrzewania.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne odnalezione zarówno w 2013 r., jak i obecnie, wymieniają możliwość stosowania następujących substancji czynnych w terapii tików:

- Haloperydol;
- Pimozyd;
- Risperidon (wskazywany przez European clinical guidelines for Tourette syndrom and other tic disorders jako pierwsza linia leczenia);
- Klonidyna;
- Arypiprazol;
- Guanfacyna;
- Tiapryd;
- Sulpiryd;
- Olanzapina;

- Kwetiapina i zypradon.

Ekspersi kliniczni wskazali rysperydon oraz haloperydol, jako leki stosowane w leczeniu tików, w tym występujących w zespole Gillesa de la Tourette'a. Dodatkowo eksperci wskazali na rzadziej stosowane leki:

- Przeciwderpesyjne (fluoksetyna czy klomipramina);
- Klonidynę;
- Benzodiazepiny (klonazepam);
- Neuroleptyki (chlorpromazyna).

Wskazano również na leki stosowane w przewlekłych tikach ruchowych lub głosowych oraz w zespole Tourette'a (sulpiryd, tiapryd, olanzapina oraz aripiprazol).

Powyższe technologie alternatywne, nie są zarejestrowane oraz refundowane we wskazaniach dotyczących wniosku z wyjątkiem haloperydolu, który jest refundowany we wskazaniach: zespół Tourette'a oraz tiki istotnie zaburzące funkcjonowanie.

Ponadto, produkt leczniczy atomoksetyna jest refundowany dla pacjentów z nadpobudliwością psychoruchową z deficytem uwagi oraz ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia lękowe lub z udokumentowaną nietolerancją bądź niepowodzeniem terapii lekami psychostymulującymi, jako element pełnego programu leczenia u dzieci od 6. roku życia oraz u młodzieży. Nie został on jednak uwzględniony w wytycznych oraz opiniach ekspertów w odniesieniu do wskazań z wniosku.

Jako komparator w analizie przyjęto haloperydol, natomiast pozostałe leki mogą stanowić komparatory dodatkowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pimozyd jest doustnym neuroleptykiem, którego mechanizm działania polega na blokowaniu ośrodkowych receptorów dopaminergicznych.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) zatwierdzonej w Wielkiej Brytanii, lek Orap został zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- Przewlekła schizofrenia, w leczeniu objawów i zapobieganiu nawrotom;
- Inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne i monosymptomatyczne psychozy hipochondryczne (np.: urojona parazytoza).

Lek jest wskazany do stosowania u dorosłych oraz dzieci powyżej 12 r.ż.

Wskazania przewidziane we wniosku nie są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi z Wielkiej Brytanii.

Lek po raz pierwszy został zarejestrowany w 1976 roku, natomiast ostatnia aktualizacja ChPL pochodzi z 2016 roku.

Odnaleziono również ChPL produktu leczniczego Orap (1-2 mg) ze Stanów Zjednoczonych z 2008 roku, w której wskazania do stosowania leku obejmują redukcję tików ruchowych i werbalnych u pacjentów z zespołem Tourette'a u których występują ciężkie lub niemożliwe do zaakceptowania objawy lub którzy nie odpowiadają na leczenie haloperydołem. Należy jednak dodać, że nie jest to lek pierwszego rzutu oraz nie jest stosowany, gdy tiki są jedynie irytujące lub kłopotliwe z powodów kosmetycznych. Produkt leczniczy Orap jest przeznaczony do leczenia jedynie w przypadkach, gdy pacjent nie reaguje na standardowe leczenie oraz gdy tiki utrudniają rozwój i/lub codzienne funkcjonowanie. Wskazano również, że istnieją ograniczone dowody na możliwość stosowania leku Orap w populacji dzieci poniżej 12 r.ż.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych, kontrolowanych badań klinicznych ani doniesień z niższych poziomów dowodów naukowych dotyczących stosowania pimozydu we wskazaniach przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) (z wyjątkiem badania Gilbert 2004 włączonego do przeglądu Hollis 2016 oraz Waldon 2013, gdzie włączono 16% w powyższym wskazaniu) oraz zespół Leigha.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne we wskazaniu zespół tików ruchowych lub głosowych (zespół Gilles de la Tourette'a):

- Hollis 2016 (przegląd systematyczny z metaanalizą)
 - Cel opracowania: ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania leków, interwencji dietetycznych, interwencji behawioralnych oraz interwencji fizycznych stosowanych w leczeniu tików w porównaniu z placebo oraz innymi interwencjami u dzieci poniżej 18 r.ż. z kliniczną diagnozą zespołu Tourette'a.
 - Włączone badania dotyczące porównania pimozydu z haloperydolem:
 - Sallee 1997 (RCT (ang. randomized controlled trial) crossover) – liczebność populacji: 22 dzieci; średnia wieku 10,2 roku; okres obserwacji: 6 tygodni;
 - Shapiro 1989 (RCT) – liczebność populacji: 57 dzieci i dorosłych; średnia wieku 21,1 roku; okres obserwacji: 6 tygodni;
 - Ross 1978 (RCT crossover) – liczebność populacji: 9 dzieci i dorosłych; średnia wieku 18,7 roku; okres obserwacji: 12 dni.
 - Włączone badania dotyczące porównania pimozydu z rysperydonem:
 - Gilbert 2004 (RCT crossover) – liczebność 19 dzieci (w tym 84% z zespołem Tourette'a i 16% z przewlekłym zespołem tików); średni wiek: 11,1 roku; okres obserwacji: 4 tygodnie;
 - Bruggerman 2001 (RCT) – liczebność populacji: 50 dzieci i dorosłych; mediana wieku 22 lata; okres obserwacji 8 tygodni.
 - Włączone badanie dotyczące porównania pimozydu z aripiprazolem:
 - Gulisano 2011 (równoległe, kontrolowane badanie przed i po) – liczebność 50 dzieci; średni wiek: 11,1 roku; okres obserwacji: 24 miesiące.
- Waldon 2013 (przegląd systematyczny)
 - Cel opracowania: Ocena skuteczności leków stosowanych w zespole Tourette'a w porównaniu z ryzykiem negatywnych skutków, w celu wskazania najbardziej odpowiedniej terapii.

- Włączone badania dotyczące porównania pimozydu z haloperydolem:
 - Sallee 1996 (RCT crossover) – badanie, w którym populację stanowiła część populacji z badania Sallee 1997;
 - Sallee 1997 (RCT crossover) – liczebność populacji: 22 dzieci; średnia wieku 10,2 roku; okres obserwacji: 6 tygodni;
 - Shapiro 1989 (RCT) – liczebność populacji: 57 dzieci i dorosłych; średnia wieku 21,1 roku; okres obserwacji: 6 tygodniu;
 - Ross 1978 (RCT crossover) – liczebność populacji: 9 dzieci i dorosłych; średnia wieku 18,7 roku; okres obserwacji: 12 dni.
- Włączone badania dotyczące porównania pimozydu z rysperydonem:
 - Gilbert 2004 (RCT crossover) – liczebność 19 dzieci (w tym 84% z zespołem Tourette'a i 16% z przewlekłym zespołem tików); średni wiek: 11,1 roku; okres obserwacji: 4 tygodnie;
 - Bruggerman 2001 (RCT) – liczebność populacji: 50 dzieci i dorosłych; mediana wieku 22 lata; okres obserwacji 8 tygodni.
- Włączone badania dotyczące porównania pimozydu z olanzapiną:
 - Onfrj 2000 (RCT crossover) – liczebność populacji: 4 osoby; okres obserwacji: 52 tygodnie.

Jakość włączonych do analizy przeglądów systematycznych oceniono w skali AMSTAR:

- Przegląd systematyczny z metaanalizą Hollis 2016 otrzymał 15 punktów na 16 możliwych. Punktacja została obniżona z uwagi na brak informacji o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu.
- Przegląd systematyczny Waldon 2013 uzyskał 6 punktów na 12 możliwych. Odjęto 6 punktów z uwagi na:
 - Brak uzasadniania przyczyny włączenia do analizy jedynie badań RCT;
 - Brak informacji na temat przeprowadzonej selekcji abstraktów w zakresie duplikatów przez dwóch badaczy;
 - Brak listy wykluczonych badań;
 - Niezastosowanie satysfakcjonującej techniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach;
 - Brak informacji o źródle finansowania przeglądu oraz o potencjalnym konflikcie interesów.

Ponadto wykorzystano dowody naukowe włączone do analizy klinicznej przeprowadzonej przez Agencję w 2013 r. podczas oceny leku Orap we wskazaniu zespół Tourette'a:

- 2 przeglądy systematyczne:
 - Weisman 2012;
 - Pringsheim 2009;
- 1 przegląd niesystematyczny:
 - Roessner 2013;
- 3 badania RCT (włączone do opisanych przeglądów):

- Shapiro 1989;
- Sallee 1997;
- Bruggerman 1999.

Skuteczność

Hollis 2016

Wyniki włączone do badań nie są jednoznaczne lub nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w wyniku porównania pimozydu z haloperydolem, w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą. Oceniano między innymi: tiki ogółem (ocenione Ogólną skalą zespołu Tourette'a (ang. TS global scale), skalą TSSS Shapiro i częstością tików na 5 min.), ocenę upośledzenia za pomocą skali C-GAS oraz całkowity wynik kliniczny oceniany wg. skali CGI (Clinical Global Impressions).

W ramach porównań pimozydu z komparatorami dodatkowymi, również nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w żadnym z odnalezionych badań.

Autorzy przeglądu wskazywali, że w jednym badaniu odnotowano umiarkowany do dużego efekt pimozydu pod względem poprawy oceny tików, upośledzenia i ogólnego wyniku klinicznego po 6 tygodniach leczenia. Jednak wskazano na dwa badania, w których odnotowano przewagę haloperydolu, pod względem wpływu na tiki. W badaniu, stanowiącym źródło dowodów bardzo niskiej jakości, odnotowano lepsze efekty terapii rysperydonem niż pimozydem w zakresie tików, upośledzenia i całkowitego efektu klinicznego. Powyżej wskazane wnioski nie są poparte istotnymi statystycznie różnicami.

Waldon 2013

We wszystkich badaniach wskazano, iż pimozyd wpływa na zmniejszenie występowania tików. Na podstawie pojedynczych badań stwierdzono mniejszą skuteczność pimozydu względem rysperydonu (Gilbert 2004) i olanzapiny (Onofrj 2000), lecz nie podano informacji na temat istotności statystycznej wyników. Autorzy przeglądu wskazali na znaczną skuteczność haloperydolu i pimozydu.

Bezpieczeństwo

Hollis 2016

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami stosującymi pimozyd i haloperydol w ramach:

- Zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia w populacji pediatrycznej;
- Nieprawidłowych ruchów mimowolnych, ocenianych przez AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale);
- Reakcji antycholinergicznycy i pozapiramidowych.

W wyniku porównania pimozydu z rysperydonem wykazano różnicę istotną statystycznie jedynie w ramach mniejszego ryzyka bezsenności (RR=0,13 95%CI:0,02; 0,99; N=30) na korzyść rysperydonu.

W wyniku porównania pimozydu z arypiprazolem nie wykazano różnic pod względem częstości akcji serca. Wykazano natomiast różnice istotne statystycznie:

- W odniesieniu do pimozydu w ramach redukcji względem stanu początkowego skurczowego ciśnienia krwi (MD=-20,00; 95%CI: -26,56; -13,44) oraz rozkurczowego ciśnienia krwi (MD=-13,70; 95%CI: -17,39; -10,01);
- Na niekorzyść pimozydu w ramach wzrostu ECG-QT (MD=25,50, 95%CI: 12,69; 38,31) oraz ECG-QTc (MD=19,10; 95%CI: 10,07; 28,31).

Wnioski autorów przeglądu wskazują na przewagę pimozydu w zakresie mniejszej częstości występowania objawów pozapiramidowych, zdarzeń niepożądanych skutkujących skróceniem terapii, zdarzeń niepożądanych ocenionych skalą CGI oraz zmęczenia, jednak wyniki były niejednoznaczne i nieistotne statystycznie.

Waldon 2016

Przegląd nie pozwala na wyciągnięcie wniosków w zakresie istotności statystycznej wyników. Wyniki wskazują, że podczas stosowania pimozydu, trzykrotnie rzadziej występowały poważne zdarzenia niepożądane oraz słabsze pozapiramidowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z haloperydołem. Dodatkowo powoduje mniejszy wzrost masy ciała w porównaniu z rysperydonem oraz brak zmian w zapisie elektrokardiogramu.

Badanie Shapiro z 1989 roku wskazuje na częste występowanie zdarzeń niepożądanych oraz wydłużenie odcinka QT w grupie stosującej pimozyd. Ponadto, w pojedynczych badaniach odnotowano uspokojenie polekowe, wzrost masy ciała oraz wzrost ruchowych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski z oceny z 2013 roku

W przeglądzie Weisman 2012 metaanaliza 4 badań porównujących pimozyd z lekami psychotycznymi nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pimozydu vs. haloperydol i rysperydon. We wnioskach z przeglądu Pringsheim 2009 wskazano, iż możliwe jest, że haloperydol jest skuteczniejszy od pimozydu, jednak stosowanie haloperydolu wiąże się z większą ilością działań niepożądanych, w szczególności objawów pozapiramidowych. Badania porównujące pimozyd z rysperydonem nie wykazały istotnych różnic w skuteczności leczenia oraz występowaniu działań niepożądanych.

We wskazaniu przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, kontrolowanych badań klinicznych oraz doniesień z niższych poziomów doniesień naukowych dotyczących stosowania pimozydu. Jednakże w badaniu Gilbert 2004 włączonym do przeglądu Hollis 2016 i Waldon 2013 obok pacjentów z zespołem Tourette'a znajdowali się pacjenci z przewlekłymi tikami (16%).

Ponadto w 2013 roku przytoczono 2 przeglądy dotyczące stosowania pimozydu w zaburzeniach tikowych i zespole Tourette'a (Roessner 2013 (przegląd niesystematyczny), Weisman 2012). W przeglądach nie odniesiono się jednak odrębnie do populacji z tikami przewlekłymi.

We wskazaniu zespół Leigha w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych, kontrolowanych badań klinicznych ani doniesień z niższych poziomów doniesień naukowych dotyczących stosowania pimozydu w leczeniu zespołu Leigha opublikowanych po 2013 r. W 2013 r. również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania pimozydu w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W ChPL Orap (Wielka Brytania) podano następujące zdarzenia niepożądane:

- Bardzo często: zawroty głowy, senność, nadmierna potliwość, nokturia;
- Często: anoreksja, depresja, bezsenność, podniecenie, nerwowość, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, ból głowy, drżenie, letarg, sztywność mięśni, niewyraźne widzenie, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wymioty, wzmożone wydzielanie śliny, nadaktywność gruczołów łojowych, częstomocz, zaburzenia erekcji, ekstremalne wyczerpanie, wzrost masy ciała;
- Niezbyt często: bradykineza, dyskineza, dystonia, sztywność mięśniowa typu koła zębatego, dyzartria, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek, wysypka, świąd, wysypka, skurcze mięśni, brak miesiączki, obrzęk twarzy;

Ponadto w ChPL Orap podano informacje, że podczas podawania leku należy monitorować czynność serca pacjentów. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT, zaburzenia rytmu komorowego, częstoskurcz komorowy, migotanie komór (przypadki ze skutkiem śmiertelnym), bardzo rzadkie przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca.

W ChPL wskazano również na konieczność wykonania EKG przed rozpoczęciem leczenia pimozydem oraz przeprowadzania badań w trakcie leczenia. W sytuacji pojawienia się zmiany repolaryzacji (wydłużenia odstępu QT czy zmiany załamka T lub U) lub zaburzenia rytmu, należy zweryfikować konieczność leczenia pimozydem. Jeśli to konieczne powinno się zmniejszyć dawkę leku lub go odstawić. Jeśli QT przekracza 500 msec, leczenie należy przerwać.

Na stronach URLPWiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych) EMA (European Medicines Agency) oraz FDA (Food and Drug Administration) nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania pimozydu.

Ośrodek UMC (Uppsala Monitoring Centre) będący częścią WHO (World Health Organization) wskazuje, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w odniesieniu do substancji czynnej pimozyd są:

- Zaburzenia układu nerwowego (400), w tym głównie: zaburzenia pozapiramidowe (73), dyskinezy (47) i dystonie (40), drżenia (34);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (180), w tym głównie: zgon (33), zmęczenie (18) i gorączka (16);
- Zmiany w wynikach badań (117), w tym głównie: wydłużenie odcinka QT (32), wzrost masy ciała (31), zmiany w elektrokardiogramie (14).

Raportowane zdarzenia są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi opisanymi w ChPL oraz analizie klinicznej.

Ograniczenia analizy

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej stosowania pimozydu w populacji pacjentów z przewlekłymi tikami ruchowymi lub głosowymi (wokalnymi) oraz z zespołem Leigha. Jednakże należy zauważyć, że istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Przeglądy opisane w analizie klinicznej zostały przeprowadzone z wykorzystaniem tych samych badań w przypadku porównania pimozyd vs. rysperydon, natomiast do przeglądu Waldon 2013 włączono o jedno badanie więcej dla porównania pimozyd vs. haloperydol, które jednak dotyczyło populacji, której część zawarto w innej włączonej publikacji (publikacja Sallee 1996 i Sallee 1997). Jednakże badanie Sallee 1997 zostało opublikowane później, więc wyniki w nim opublikowane stanowią bardziej dojrzałe dane.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Mało liczne grupy pacjentów w badaniach włączonych do przeglądów;
- Część badań została przeprowadzona w latach 70-tych i 80-tych ubiegłego wieku, więc sposób opieki nad pacjentami mógł znacznie odbiegać od obecnych standardów. Jedynie dwa badania zostały opublikowane po 2000 roku;
- W publikacji Waldon 2013 autorzy wskazali na znaczący odsetek pacjentów utraconych z badań oraz niską liczebność badanych populacji;

- Populacja uczestnicząca w badaniach mogła nie stanowić reprezentatywnej próby dla populacji docelowej, ze względu na włączanie pacjentów objętych w większości opieką ośrodków specjalistycznych;
- W badaniach stosowano różne metody oceny efektów leczenia, co utrudnia syntezę wyników;
- Część badań zostało przeprowadzonych w schemacie cross-over, natomiast pozostałe w schemacie grup równoległych.

Dodatkowo w jednym z badań oceniano skuteczność za pomocą nagrań video, co mogło wpłynąć na zwiększenie ryzyka popełnienia błędu systematycznego, jednak w większości przypadków oceny dokonywało kilku badaczy, a rozbieżności między wynikami były niewielkie, co sugeruje wiarygodność uzyskanych rezultatów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny przeprowadzić analizę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Orap (pimozyd), tabletki á 1 i 4 mg we wskazaniach zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), przewlekłe tiki ruchowe i lub głosowe (wokalne) oraz zespół Leigha sprowadzany był w ramach importu docelowego w latach 2016-2017. Wydano łącznie 19 zgód na refundację 132 opakowań leku w dawce 1 mg oraz 86 zgód na refundację 437 opakowań leku w dawce 4 mg. Łączna kwota refundacji wyniosła 14 960 zł (przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) 3 160 zł; zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette'a) 10 600 zł; zespół Leigha 1 200 zł).

Na podstawie danych dotyczących kwoty zgód na refundację oraz liczby wydanych zgód na refundację udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano:

- Dawka 1 mg: średni koszt za opakowanie netto wynoszący 14,02 zł, średni koszt za opakowanie – cena detaliczna 21,48 zł oraz średni koszt za opakowanie dla NFZ 18,28 zł;
- Dawka 4 mg: średni koszt za opakowanie netto wynoszący 30,00 zł, średni koszt za opakowanie – cena detaliczna 43,49 zł oraz średni koszt za opakowanie dla NFZ 40,29 zł.

Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji produkty lecznicze, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Ograniczenia analizy

- W odniesieniu do kosztów ocenianego produktu leczniczego podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tych produktów. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu leczniczego Orap (pimozyd) w przedmiotowych wskazaniach w latach 2016-2017.

Od początku 2016 roku do końca listopada 2017 roku wydano zgody na import docelowy produktu leczniczego Orap (pimozyd) dla 11 pacjentów w przypadku dawki 1 mg oraz 27 pacjentów w przypadku dawki 4 mg, z czego:

- 15 pacjentów (6 pacjentów w dawce 1 mg oraz 9 pacjentów w dawce 4 mg) we wskazaniu: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne);
- 22 pacjentów (5 pacjentów w dawce 1 mg oraz 17 pacjentów w dawce 4 mg) we wskazaniu: Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette'a);
- 1 pacjent w dawce 4 mg we wskazaniu: zespół Leigha.

Z otrzymanych danych wynika, że w ww. okresie (nie przedstawiono danych w podziale na poszczególne lata) sprowadzono łącznie 132 opakowania w dawce 1 mg oraz 437 opakowań w dawce 4 mg produktu leczniczego Orap (pimozyd) we wskazaniach:

- Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne): 52 opakowania w dawce 1 mg oraz 81 opakowań w dawce 4 mg;
- Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette'a): 80 opakowań w dawce 1 mg oraz 316 opakowań w dawce 4 mg;
- Zespół Leigha: 40 opakowań w dawce 4 mg.

Biorąc pod uwagę ww. liczbę leczonych osób w poszczególnych wskazaniach oraz średnią liczbę zrefundowanych opakowań rocznie na pacjenta można oszacować, że roczne koszty refundacji produktu Orap z perspektywy płatnika publicznego będą łącznie wynosiły około 10 009 zł, z czego:

- Przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne): w dawce 1 mg – 475 zł oraz w dawce 4 mg – 1632 zł;
- Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette'a): w dawce 1 mg – 731 zł oraz w dawce 4 mg – 6 365 zł;
- Zespół Leigha w dawce 4 mg: 806 zł.

Biorąc pod uwagę DDD (ang. defined daily dose) pimozydu – 4 mg:

- Dzienny koszt terapii lekiem Orap w dawce 1 mg wynosi dla NFZ 2,44 zł, natomiast dla pacjenta, 0,32 zł;
- Dzienny koszt terapii lekiem Orap w dawce 4 mg wynosi dla NFZ 1,34, natomiast dla pacjenta 0,11 zł.

Koszt dziennej terapii dla komparatora, produktu leczniczego haloperydol (stosowany w terapii zespołu Tourette'a i tikach) przy przyjęciu (na podstawie ChPL Haloperidol WZF i Haloperidol UNIA), iż dzienna dawka leku wynosi 10 mg, wynosi dla NFZ od 0,96 do 1,67 zł natomiast dla pacjenta od 0,29 do 1,58 zł.

Ograniczenia analizy

- W analizie założono, że liczba pacjentów będzie równa połowie liczby unikalnych nr PESEL, których dotyczyły wnioski w latach 2016-2017 w danym wskazaniu oraz że jeden pacjent będzie zużywał średnią liczbę zrefundowanych opakowań przypadających na pacjenta w danym wskazaniu zaokrągloną do jedności;
- Liczba pacjentów może być niedoszacowana ze względu na fakt, że dane za rok 2017 nie uwzględniają dwóch miesięcy.
- Liczba pacjentów jest trudna do oszacowania, również ze względu na fakt, że przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) są trudne do właściwego zdiagnozowania. Ponadto możliwa jest sytuacja, że pacjent uzyskał zgodę na refundację leku w więcej niż jednym wskazaniu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne wydane przez:

- Amerykańską Akademię Psychiatrii Dzieci i Młodzieży (ang. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) (AACAP) 2013;

W rekomendacji wymieniono haloperydol i pimozyd jako jedyne leki zarejestrowane przez FDA. W wytycznych wskazano, iż najczęściej wymienianymi przez ekspertów lekami stosowanymi w terapii tików są: rysperydon, klonidyna i arypiprazol.

Dodatkowo w raporcie z 2013 roku opisano 2 rekomendacje:

- Europejską ESSTS 2011 (European Society for the Study of Tourette syndrome) dotyczącą wskazań: zespół Tourette'a oraz tiki;
- Kanadyjską – Pringsheim 2012 dla wskazania tiki.

Zgodnie z dokumentem European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders z 2011 r., rysperydon może być zalecany jako pierwsza linia leczenia. Zaleca się również stosowanie pimozydu oraz haloperydolu, który wskazany jest do leczenia tików w większości krajów europejskich. Pimozyd jest lekiem o lepszym profilu bezpieczeństwa działań niepożądanych niż haloperydol. Według Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders (Pharmacotherapy, 2012) lekami zalecanymi w leczeniu tików u dzieci są klonidyna i guanfacyna.

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia zespołu Leigha.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 listopada 2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46343.5503.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Orap (pimozyd), 1 mg i 4 mg, tabletki, we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette) oraz zespół Leigha na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 13/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności

wydawania zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), zespół Leigha.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), zespół Leigha
2. Raport nr OT.4311.9.2017 Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Giles de la Tourette), zespół Leigha. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.