



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**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**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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), jako lek drugiego rzutu. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Orap (pimozidum) we wskazaniu: zespół Leigha.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem kliniczny i terapeutyczny

*Przewlekłe tiki ruchowe lub wokalne (nagłe, mimowolne, powtarzające się ruchy lub dźwięki) to tiki pierwotne, sporadyczne, które trwają > 1 roku. U pacjentów z przewlekłą chorobą występuje tylko jeden rodzaj tików. Z danych epidemiologicznych wynika, że częstość tików przewlekłych wynosi 0,1-0,3%.*

*W 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. Stosowane są głównie leki przeciwpsychotyczne.*

*Zespół Gillesa de la Tourette'a charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących > 1 rok. Okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy, a diagnoza musi być postawiona przed 21 r.ż. Tiki mijają u połowy pacjentów do 18 r.ż. Częstość występowania zespołu Tourette'a w populacji w wieku dojrzewania wynosi: dla chłopców 5 na 10 000 osób, natomiast w populacji dziewcząt 3 na 10 000 osób. Większość chorych ma niezbyt mocno nasilone objawy i nie wymaga leczenia farmakologicznego. W przypadkach, gdy utrudniają one funkcjonowanie, stosuje się głównie leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, które jedynie łagodzą objawy.*



Farmakoterapia związana jest z ryzykiem działań niepożądanych i wybór leku powinien być zindywidualizowany. Stosowany bywa również EEG-biofeedback.

Zespół Leigha jest chorobą dziedziczną, polega na zaburzonych procesach oddychania komórkowego ze względu na niedobór kompleksu IV (COX), co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Choroba występuje z częstością 1:77 000 do 1:34 000. U pacjentów z zespołem Leigha dochodzi do encefalopatii. Jednym z objawów choroby może być padaczka. Pacjenci umierają zazwyczaj w okresie niemowlęcym lub w dzieciństwie. Niektóre dzieci dożywają okresu dojrzewania. Choroba jest nieuleczalna i jak dotąd brak jest skutecznych metod leczenia przyczynowego. Zaleca się jednak suplementację witamin lub kofaktorów, w tym witaminy B1 (tiamina) oraz witaminy B2 (ryboflawina) i koenzymu Q10. Ich skuteczność zależy od wady podstawowej.

#### Dowody naukowe

Dostępne są dwa przeglądy systematyczne (Hollis 2016, Waldon 2013) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków (oraz innych interwencji [Hollis 2016]) u pacjentów z kliniczną diagnozą zespołu Tourette'a. Do przeglądów włączono m.in.: 3 badania, w których porównano pimozyd z haloperydolem, 2 badania, w których porównano pimozyd z rysperydonem oraz jedno badanie oceniające bezpieczeństwo pimozydu w porównaniu z aripiprazolem. Ponadto do przeglądu Waldon 2013 włączono jedno badanie dotyczące porównania pimozydu z olanzapiną.

Wyniki 3 badań dotyczących porównania pimozydu z haloperydolem w zakresie oceny tików były niejednoznaczne. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie oceny upośledzenia oraz całkowitego wyniku klinicznego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych między grupami była zbliżona.

W dwóch badaniach dotyczących porównania pimozydu z rysperydonem nie uzyskano rozstrzygających wniosków dotyczących różnicy między grupami w zakresie oceny tików, upośledzenia, niepokoju oraz całkowitego wyniku klinicznego. W zakresie bezpieczeństwa wskazano na istotnie statystycznie (IS) mniejsze ryzyko bezsenności podczas terapii rysperydonem w porównaniu z pimozydem, ale nie wykazano IS różnic między grupami pod względem zdarzeń niepożądanych podobnych do objawów pozapiramidowych, urazów fizycznych, wyników elektrokardiogramu, oraz zdarzeń niepożądanych ocenionych skalą oceny objawów pozapiramidowych (ESRS) i listą efektów ubocznych (Side Effects Checklist). Ponadto w obu badaniach wskazano na trend sugerujący większy wzrost masy ciała podczas terapii rysperydonem w porównaniu z pimozydem (wynik nieistotny statystycznie).

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa pimozydu z aripiprazolem wskazały na IS większą redukcję względem stanu początkowego skurczowego

oraz rozkurczowego ciśnienia krwi i IS większy wzrost ECG-QT i ECG-QTc w grupie leczonych pimozydem w porównaniu z grupą leczonych arypiprazolem. Nie odnaleziono publikacji wyników badań dotyczących stosowania pimozydu w leczeniu przewlekłych tików ruchowych lub głosowych (wokalnych) wysokiej klasy. W 1 badaniu (Gilbert 2004) włączonym do przeglądu Hollis 2016 i Waldon 2013 obok pacjentów z zespołem Tourette'a znajdowali się pacjenci z przewlekłymi tikami (16%). Opublikowane są 2 przeglądy dotyczące stosowania pimozydu w zaburzeniach tikowych i zespole Tourette'a (Roessner 2013, Weisman 2012). W tych pracach nie odniesiono się odrębnie do populacji z tikami przewlekłymi. Istnieje tendencja do uznania wszystkich zaburzeń tikowych za jedną jednostkę chorobową, a wszystkie zespoły chorobowe za wyraz rozmaitego nasilenia objawów.

Wg informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Orap (Wielka Brytania) podczas podawania pimozydu należy monitorować czynność serca pacjentów. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT, zaburzenia rytmu komorowego, częstoskurcz komorowy, migotanie komór (w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym), bardzo rzadkie przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca.

Należy wykonać EKG przed rozpoczęciem leczenia pimozydem oraz w trakcie leczenia. Jeśli pojawią się zmiany repolaryzacji (wydłużenie odstępu QT, zmiany załamka T lub U) lub zaburzenia rytmu, należy zweryfikować konieczność dalszego leczenia pimozydem. Jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawki leku lub go odstawić. Jeśli QT przekracza 500 msec, leczenie pimozydem należy przerwać.

W ChPL z USA wskazano, iż Orap jest wskazany jedynie u pacjentów z zespołem Tourette'a, u których występują ciężkie lub niemożliwe do zaakceptowania objawy lub którzy nie odpowiadają na leczenie haloperydolem.

W charakterystyce tej wskazano również, iż istnieją ograniczone dowody na możliwość stosowania omawianego leku w populacji dzieci poniżej 12 r.ż.

Nie odnaleziono publikacji wyników badań dotyczących stosowania pimozydu w zespole Leigha.

Dla wskazania tiki odnaleziono 1 rekomendację amerykańską – AACAP 2013, w które 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.

Według Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders (Pharmacotherapy, 2012) lekami zalecanymi w leczeniu tików u dzieci są klonidyna i guanfacyna.

Zdaniem ekspertów *European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders* z 2011 r., risperidon 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 działań niepożądanych niż haloperydol.

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia zespołu Leigha.

Produkt leczniczy Orap podlegał ocenie Agencji w 2013 r. we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych – zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, rekomendowali wydanie zgód na jego refundację w analizowanych wskazaniach.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zagranicznych Agencji HTA, odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Orap (pimozidium) w analizowanych wskazaniach.

Wg jednego z polskich ekspertów lek powinien być refundowany w leczeniu tików, natomiast zdaniem drugiego, jedynie w pojedynczych przypadkach na wniosek lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zespołu Gilles de la Tourette'a. Obaj nie rekomendują refundacji w chorobie Leigha.

#### Problem ekonomiczny

Import docelowy pimozydu we wnioskowanych wskazaniach, w latach 2016-2017 obejmował 38 osób, 569 opakowań leku o łącznej wartości 14 950 zł. Wartości mogą być niedoszacowana ze względu na fakt, iż dane za rok 2017 nie uwzględniają całości roku – otrzymano je w listopadzie 2017 r.). Ponadto przyjęto, że koszt ponoszony przez płatnika dla jednego opakowania leku Orap 1 mg jest równy 18,28 zł, a Orap 4 mg – 40,29 zł. Liczbę pacjentów leczonych rocznie lekiem Orap wyznaczono na poziomie równym liczbie unikalnych numerów PESEL we wnioskach rozpatrzonych w latach 2016 – 2017, z uwagi na przewlekły charakter ocenianych wskazań. Z obliczeń wynika, że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Orap będzie się wiązała z wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi 10 009 zł w kolejnym roku.

#### Główne argumenty decyzji

W tikach:

1. Istnieje doniesienie potwierdzające jego skuteczność.
2. Rekomendacje ekspertów.
3. Praktyka kliniczna od kilkudziesięciu lat.
4. Niskie koszty.

W chorobie Leigha:

Brak argumentów za refundacją (wyników badań i rekomendacji)

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, 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 Leigh)”. Data ukończenia: 10 stycznia 2018 r.