



Rekomendacja nr 150/2023

z dnia 10 stycznia 2024 r.

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

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

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozyd) we wskazaniu: zespół Leigha.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Orap (pimozyd) był już przedmiotem oceny Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację wydaną w 2018 r. dla wskazań: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne) oraz zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette). W odniesieniu do wskazania - zespół Leigha, refundację importu leku uznano wówczas za niezasadną ze względu na brak badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii w tej populacji.

Aktualizacja danych (względem raportów AOTM-434-1/2013 i OT.4311.9.2017) nie dostarcza dowodów na skuteczność pimozydu w leczeniu zespołu Leigha.

W przypadku pozostałych wskazań, włączone do analizy klinicznej opracowania tj. przeglądy systematyczne z metaanalizą, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Nie można zatem jednoznacznie stwierdzić, która z analizowanych terapii (w tym haloperydol vs pimozyd) przynosi większe korzyści w leczeniu tików.

Analizując dane dotyczące importu omawianej technologii można stwierdzić, że średni roczny koszt terapii analizowanym lekiem u 1 pacjenta wynosi ok. 477 zł. Szacowana populacja docelowa to 17 chorych, co przekłada się na łączny wpływ na budżet w wysokości ok. 8 tys. zł rocznie.

Uwzględniono również, że leki przeciwpsychotyczne (w tym pimozyd) są wymieniane w wytycznych jako możliwe opcje leczenia zaburzeń tikowych. Nie odnaleziono natomiast rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia zespołu Leigha.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozyd) w części z ocenianych wskazań tj. przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Orap (pimozydum), tabletki 1 mg i 4 mg

we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), zespół Leigha.

Problem zdrowotny

Tiki to nagłe, mimowolne, powtarzające się ruchy lub dźwięki. Przewlekłe tiki ruchowe lub wokalne to tiki pierwotne, sporadyczne, które trwają > 1 roku. Częstość tików przewlekłych oceniana jest na 0,1 do 0,3%. Częstość występowania przewlekłych tików ruchowych wynosi 1,65% oraz przewlekłych tików głosowych – 0,69% u dzieci między 5 a 18 rokiem życia.

Zespół Gillesa de la Tourette'a (ang. Gilles de la Tourette syndrome, GTS) jest zaburzeniem neuropsychiatrycznym, które charakteryzuje się obecnością mnogich tików ruchowych i pojedynczych lub mnogich tików wokalnych, niekoniecznie współistniejących, występujących dłużej niż 1 rok. Tiki mogą występować wiele razy w ciągu dnia (zazwyczaj w seriach), prawie codziennie lub z przerwami, przy czym okresy bezobjawowe nie mogą przekraczać trzech miesięcy. Etiologia i patogeneza choroby nie jest poznana. Częstość występowania GTS w populacji polskiej wśród dzieci w wieku 12-15 lat wynosi 0,6%, natomiast u osób powyżej 18. roku życia – 0,05%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. GTS jest zaburzeniem przewlekłym. Tiki mogą różnić się u poszczególnych osób stopniem intensywności. Część pacjentów może nie być świadoma swojej choroby. Tiki mijają u połowy pacjentów do 18 r.ż.

Zespół Leigha (podostra martwiejąca encefalopatia) jest progresywną chorobą neurometaboliczną. Charakteryzuje się obecnością symetrycznych ognisk martwiczych w strukturach podkorowych, pniu mózgu oraz rdzeniu kręgowym. W chorobie dochodzi do zaburzenia procesów oddychania komórkowego, co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Choroba występuje z częstością 1 na 36 000 urodzeń. Zespół Leigha dotyka z taką samą częstością niemowlęta płci męskiej i żeńskiej. Rokowanie jest niepomyślne, zwłaszcza dla chorych z postacią zespołu Leigha spowodowanego niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz opinię eksperta uznano, że komparatorem jest aktualnie refundowany haloperydol, który tak jak pimozyd, jest lekiem przeciwpsychotycznym pierwszej generacji stosowanym w tej samej linii leczenia.

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 (pimozyd) 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.

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 analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzednich opracowań, uwzględniono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą. Opracowania dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa terapii (w tym pimozydu) stosowanych w leczeniu zaburzeń tikowych (60 RCT, Yang 2019) oraz w leczeniu GTS i tików przewlekłych (81 badań, Pringsheim 2019).

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania pimozydu w leczeniu zespołu Leigha.

Skuteczność kliniczna

Yang 2019

W zakresie nasilenia tików nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, pomiędzy pimozydem a placebo (SMD: -1,94, [95% CI: -6,53; 2,40], NS).

W porównaniu z innymi lekami wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pimozydu względem penfluridolu (SMD: 18,4, 95% CI: 7,10; 29,76) oraz na niekorzyść względem kwetiapiny (SMD: -10,38, 95% CI: -17,64; -3,11).

Różnice odnotowane w zakresie nasilenia tików dla pimozydu względem haloperydolu, olanzapiny, zyprazydonu, rysperydonu, tiaprydu, aripiprazolu oraz pariperidonu nie były statystycznie istotne.

Pringsheim 2019

Pimozyd istotnie zmniejsza nasilenie tików w porównaniu z placebo (SMD: 0,66 [95% CI: 0,06; 1,25]).

Nie wykazano IS różnic pomiędzy leczeniem pimozydem, a haloperydołem i rysperydonem.

Bezpieczeństwo

Yang 2019

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi dla pimozydu były akinezja (25-90%) i akatyzja (10-40%).

Pringsheim 2019

Podczas stosowania pimozydu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia pozapiramidowe oraz zwiększony odstęp QT.

ChPL

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych (występujących u > 1/100 pacjentów) należą: zawroty głowy, senność, nadmierna potliwość, nokturia.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających pimozyd.

Ograniczenia analizy

Zwrócono uwagę, że raportowane punkty końcowe w badaniach były różne, co utrudniało porównanie wyników zawartych w publikacjach włączonych do przeglądu. Autorzy opracowań nie przeprowadzili porównania profilu bezpieczeństwa stosowanych terapii. Ponadto przeprowadzona analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających ocenę skuteczności pimozydu w leczeniu zespołu Leigha.

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 190 380 PLN/QALY.

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.

Szacowana cena za opakowanie produktu leczniczego Orap (pimozyd) wynosi:

- 13,44 zł (30 tabletek, 1 mg),
- 30,62 zł (30 tabletek, 4 mg).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo w okresie styczeń 2022 - sierpień 2023 roku wydano 350 opakowań leku (84 opak. – 1 mg; 266 opak. – 4 mg) za łączną kwotę wynoszącą 9 273,88 zł.

Zgody dotyczyły 17 pacjentów.

Szacowany koszt roczny terapii dla 1 pacjenta to ok.: 477,21 zł (min-maks: 175,66 zł - 840,39 zł).

Koszt roczny leczenia komparatorem wynosi ok. 137,82 zł (haloperydol – stałe postacie farmaceutyczne) lub 384,15 zł (haloperydol – płynne postacie farmaceutyczne).

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. z 2023 r. poz. 826.)

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.

Uwzględniając dane MZ przyjęto, że wielkość populacji docelowej wyniesie 17 osób.

Szacowane roczne koszty związane z finansowaniem leku Orap w ww. populacji to w przybliżeniu 8 112,51 zł.

Inkrementalny wpływ na budżet płatnika, przy uwzględnieniu przejęcia 50% udziałów haloperydolu, oszacowano na 3 675,76 zł.

Obliczenia obarczone są niepewnością ze względu na przyjęte założenia (np. dawkowanie leków, udziały w rynku). W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków.

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

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z zespołem Gilles de la Tourette'a (GTS) oraz innych zaburzeń tikowych (Polska Grupa Ekspertów 2018, Grupa Robocza PTP 2021, AAN 2019, ESSTS 2021a oraz ESSTS 2021b).

Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów 2018, AAN 2019 oraz ESSTS 2021a wskazują na zasadność stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym również pimozydu), leków przeciwpadaczkowych oraz α 2-agonistów, jako możliwe opcje leczenia zaburzeń tikowych. Pimozyd i haloperydol (typowe leki przeciwpsychotyczne) wymieniane są jako terapie dalszych linii, w przypadku pacjentów z nasilonymi objawami lub w przypadku choroby odpornej.

W wytycznych PTP 2021 autorzy wskazują, że leki przeciwpsychotyczne są najskuteczniejszą terapią w zaburzeniach tikowych, jednak są stosowane po psychoterapii. Jako dostępną opcję leczenia wymieniają arypiprazol.

Wytyczne ESSTS 2021b wymieniają nefarmakologiczne terapie dostępne w leczeniu GTS i tików. Leczeniem pierwszego wyboru jest psychoedukacja (choć nie jest zalecana jako jedyna opcja leczenia), a następnie terapia behawioralna (największa skuteczność).

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia zespołu Leigha.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1992.2023.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Orap (pimozyd) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 149/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orap (pimozyd) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), zespół Leigha.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.21.2023 Orap (pimozidum) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), zespół Leigha.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Orap (pimozyd) we wskazaniach: przewlekłe tiki ruchowe lub głosowe (wokalne), zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gilles de la Tourette), zespół Leigha.