



## **Rekomendacja nr 40/2013**

**z dnia 8 kwietnia 2013 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozidum) we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych - zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozidum) we wskazaniach: zespół tików głosowych i ruchowych - zespół Gillesa de la Tourette'a, zespół tików przewlekłych, zespół tików przejściowych, choroba Leigha.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Orap (pimozidum) kapsułki 1 mg i 4 mg we wnioskowanych wskazaniach, w terapii drugorzutowej przy nieskuteczności lub złej tolerancji risperidonu lub haloperidolu.

Doniesienia naukowe nie wskazują na większą efektywność pimozydu w porównaniu do powszechnie dostępnych i stosowanych risperidonu i haloperidolu, jednak należy podkreślić mniejsze, niż w przypadku terapii powyższymi lekami, ryzyko występowania działań niepożądanych podczas terapii pimozydem.

#### **Przedmiot wniosku**

Produkt leczniczy Orap (pimozidum) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i tym samym brak go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych. Może być jednak 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.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

#### **Problem zdrowotny**

Zespół Gillesa de la Tourette'a.



Choroba Gilles de la Tourette'a charakteryzuje się występowaniem mnogich tików ruchowych pojedynczych lub mnogich tików wokalnych przez pewien czas trwania choroby, ale niekoniecznie współistniejących. Zmienność objawów następuje wraz z upływem czasu, dotyczy lokalizacji anatomicznej, liczby, częstotliwości, złożoności oraz nasilenia tików. Zaburzenie nie jest spowodowane bezpośrednim fizjologicznym wpływem substancji pobudzających lub chorobami ośrodkowego układu nerwowego. Choroba jest przyczyną wyraźnego zaburzenia funkcjonowania w społeczeństwie. Zespół Tourette'a jest zaburzeniem chronicznym i zazwyczaj trwa całe życie.

Syndrom Tourette'a pojawia się nagle między 2 a 15 rokiem życia, najczęściej występuje w wieku 7 lat. Pierwszymi objawami są zazwyczaj tiki motoryczne twarzy. Z biegiem czasu pojawiają się tiki bardziej złożone. Tiki wokalne zazwyczaj pojawiają się nieco później, przeciętnie w wieku 11 lat.

Na nasilenie tików może mieć wpływ szereg różnych czynników. Zaliczyć do nich można: stres, uczucie niepokoju, nudy, zmęczenia, rozdrażnienia, podekscytowania, a także niektóre substancje chemiczne, takie jak: alkohol, kofeina czy amfetaminy.

W zależności od rodzaju i nasilenia objawów postępowanie pacjentów i radzenie sobie z tikami jest zróżnicowane. W przypadku pacjentów z nasilonymi objawami, łączącymi się z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, samouszkodzeniami, zachowaniami agresywnymi lub też z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi postępowanie terapeutyczne staje się bardziej zróżnicowane - stosowana jest psychoterapia oraz terapia behawioralna.

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. Pozwalają one na zmniejszenie intensywności tików oraz związanych z nimi zachowań.

Żaden środek farmakologiczny nie powoduje jednak trwałego i całkowitego wyeliminowania tików, a działanie leków niesie za sobą wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych.

W przypadku osób cierpiących na Zespół Tourette'a stosuje się głównie neuroleptyki oraz leki przeciwdepresyjne: haloperidol, sulpiryd, tiapride, clozapine, topiramate. Badania wykazały, że większość podawanych środków farmakologicznych z wyżej wspomnianych grup powoduje zmniejszenie intensywności objawów choroby. Niemniej jednak, mogą pojawić się objawy uboczne, do których zalicza się: sztywność i drżenia mięśni, kłopoty z koncentracją uwagi, obniżenie funkcji poznawczych, bezsenność, niepokój nocny, suchość w ustach, bóle i zawroty głowy, nudności, utrata apetytu, zmęczenie, kłopoty ze snem.

Poza wyżej wymienionymi metodami stosuje się również EEG-Biofeedback. Jest to rodzaj terapii, dzięki której pacjent, w sposób świadomy, uczy się zmieniać wzorzec wytwarzanych w mózgu fal. Sygnał EEG z jednego lub dwóch punktów na głowie jest przetwarzany na zrozumiałą dla pacjenta formę graficzną i jest odzwierciedleniem stanu umysłu pacjenta. Pozwala to nauczyć się kontrolowania reakcji własnego mózgu, a dzięki temu takiego modyfikowania jego pracy, aby funkcjonował efektywnie.

Zespół Tourette'a występuje bardzo rzadko. Obecnie wiadomo, że dotyka on 1-5 na każde 1000 - 10 000 osób (wg różnych statystyk). Choroba występuje we wszystkich kulturach oraz grupach etnicznych, 3- 4 razy częściej wśród mężczyzn niż kobiet.

Zespół tików przewlekłych/ zespół tików przejściowych

Tik jest nagłym, gwałtownym, powtarzającym się ruchem lub wokalizacją.

Zespół przewlekłych tików 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 i w tym czasie nie występował ani razu okres wolny od tików, trwający dłużej niż 3 kolejne miesiące. Warunkiem do rozpoznania jest brak kryteriów dla zespołu Tourette'a.

Dla choroby tików przejściowych charakterystyczne są pojedyncze lub mnogie tiki ruchowe i/lub wokalne. Tiki występują przez okres powyżej 4 tygodni, ale nie dłużej niż 12 kolejnych miesięcy, wiele

razy w ciągu dnia, prawie codziennie lub z przerwami. Warunkiem do rozpoznania jest brak kryteriów dla zespołu Tourette'a oraz dla choroby przewlekłych tików ruchowych lub wokalnych.

W przewlekłej lub przejściowej chorobie tikowej albo przewlekłych/ przejściowych 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 społeczne.

Z uwagi na trudności w postawieniu przez lekarza właściwej diagnozy, dane epidemiologiczne niosą ze sobą prawdopodobieństwo błędu. Tiki przejściowe występują u 4-24% dzieci w wieku szkolnym, częstość tików przewlekłych 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.

#### Choroba Leigha

Zespół Leigha (encełopatia martwicza) należy do bardzo rzadkich chorób o podłożu genetycznym, polegających na zaburzonych procesach oddychania komórkowego, co prowadzi do zaburzeń zaopatrzenia tkanek w energię. Tkanki, które nie są zaopatrywane w odpowiednią dawkę energii zazwyczaj obumierają, a pierwsze nieodwracalne zmiany mogą dotyczyć komórek wymagających dużej ilości energii, takich jak mózg, co jest przyczyną upośledzenia umysłowego i opóźnienia rozwoju.

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.

Rokowanie jest niepomyślne, zwłaszcza dla chorych z postacią zespołu Leigha spowodowanego niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej. Nieco lepsze jest w przypadku chorych, u których stwierdzono częściowe niedobory enzymów. Pacjenci na ogół nie dożywają wieku dorosłego.

Zespół Leigha dotyka z taką samą częstotliwością zarówno kobiety jak i mężczyzn. Choroba występuje z częstością 1:77 000 do 1 : 34 000.

#### Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na brak rejestracji na terenie RP, nie ma dostępnych polskich źródeł informacji na temat leku Orap (Pimozidum). Poniższe informacje o leku oparto na monografiach produktu pochodzących z Wielkiej Brytanii.

Pimozidum jest pochodną difenylobutylopiperydyny.

Ponad 50% dawki pimozydu wchłania się po podaniu doustnym. 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 przez cytochrom P450 1A2. Główną drogą wydalenia pimozydu i jego metabolitów są nerki.

Wszystkie zarejestrowane wskazania w Wielkiej Brytanii to chroniczne postaci schizofrenii w leczeniu objawów i zapobiegania nawrotom oraz inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne i monosymptomatyczne zaburzenia będące pochodnymi psychoz (np. urojenia).

Zasady realizacji świadczenia w Polsce określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, którego podstawą ustawową jest art. 4 ust. 7 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

#### Alternatywna technologia medyczna

Nie odnaleziono wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw ani agencji HTA. Zidentyfikowano 2 źródła wytycznych opublikowane przez zespoły specjalistów.

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 (2011), risperidon może być zalecany jako pierwsza linia leczenia. Największym ograniczeniem w jego stosowaniu są działania niepożądane – przyrost masy ciała 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.

Dostępne w Polsce technologie alternatywne ustalono na podstawie odnalezionej literatury, która została wykorzystana w raporcie, a następnie odniesiono się do załącznika do obwieszczenia MZ 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.

W Polsce w wymienionych wskazaniach refundowane są następujące substancje czynne: Haloperidolum, Sulpiridum, Quetiapinum, Risperidonum, Clozapinum, Topiramatum.

### **Skuteczność kliniczna**

Ocenę efektywności klinicznej stosowania pimozydu w leczeniu zespołu Gillesa de la Tourette'a, zespołu tików przewlekłych, tików przejściowych i choroby Leigha przeprowadzono w oparciu o wyniki dowodów naukowych odnalezionych 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 skutecznym lekiem o udowodnionym działaniu w zespole Tourette'a (Pringsheim 2009) oraz innych zespołach tików (Pringsheim 2012). Na podstawie odnalezionych dowodów nie można wyciągnąć wniosków, czy stosowanie pimozydu jest bardziej efektywne niż stosowanie risperidonu i haloperidonu, leki te wydają się mieć podobną skuteczność (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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Charakterystyka produktu leczniczego przytacza dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych, z których wynika, że obserwowano wzrost śmiertelności w grupie osób starszych z demencją związany z terapią pimozidem. Nie ma wystarczających danych, aby określić przybliżoną skalę zagrożenia, nie są również znane przyczyny zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT, zaburzenia rytmu komorowego, częstoskurcz komorowy i migotanie komór (w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym), oprócz tego bardzo rzadkie przypadki nagłej śmierci i zatrzymania akcji serca.

Tak jak w przypadku innych leków neuroleptycznych, stosując Orap należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami układu krążenia. Zaburzenia elektrolitowe i żylną zatorowość należy również uznać za czynniki ryzyka, zaleca się również okresowe monitorowanie poziomu elektrolitów. Przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zgłaszano podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. Należy także zachować ostrożność u pacjentów z chorobą wątroby, ponieważ pimozyd jest metabolizowany w wątrobie.

Ponadto ostre objawy odstawienia, w tym nudności, wymioty, pocenie się i bezsenność, mogą pojawić się po nagłym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych. Może również wystąpić nawrót objawów psychotycznych oraz pojawienie się mimowolnych zaburzeń ruchowych (odnotowano pojawienie się takich objawów jak akatyzja, dystonia i dyskinezy). Stopniowe odstawianie leków jest bardziej wskazane.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Z uwagi na fakt braku odpowiedzi ze strony NFZ w kwestii populacji oraz informacji Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia (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.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.03.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18219-1/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Orap (Pimozidum) tabletki a 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, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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.

### **Piśmiennictwo**

1. 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.
2. Raport 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. Charakterystyka Produktu Leczniczego.