



Opinia Rady Przejrzystości

nr 370/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynną tizanidinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynną tizanidinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu stanów spastyczności związanych z chorobami demielinizacyjnymi i neurozwyrodnieniowymi u dzieci.

Uzasadnienie

Przeciwspastyczne własności tyzanidyny zostały wykazane w badaniach na osobach dorosłych ze spastycznością będącą następstwem udaru mózgu, uszkodzenia rdzenia kręgowego oraz stwardnienia rozsianego. W chwili obecnej istnieje niewiele dowodów na skuteczność tyzanidyny u dzieci. Niemniej jednak w związku z faktem, że patofizjologiczny mechanizm spastyczności u osób dorosłych i u dzieci jest tożsamy, lek ten jest stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu spastyczności u dzieci. Ponadto wyniki niewielkiego, randomizowanego badania klinicznego wskazują, że tyzanidyna skutecznie redukuje wzmożone napięcie mięśniowe i przyczynia się do poprawy funkcjonalnej w skali Ashwort u dzieci z porażeniem mózgowym. Ponadto według rekomendacji American Academy of Neurology, tyzanidyna stanowi jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu spastyczności u dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **tizanidinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną tizanidinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia



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. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1206	Tizanidinum	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg, 30 kaps., (3 blist.po 10 szt.), 5909990671410	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe – tyzanidyna	Stany spastyczności związane z chorobami demielinizacyjnymi i neurozwyrodnieniowymi u dzieci

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Stany spastyczności

Spastyczność jest to zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów ścięgnistych na rozciąganie (wzmożeniem napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania. Wynika to z odhamowania odruchu rozciągowego, jako składowej uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie.

Spastyczności, określanej także napięciem typu szczyrkowego, towarzyszy zwykle niedowład lub porażenie z wygórowaniem odruchów ścięgnistych, obecnością odruchów patologicznych, stopotrząs, łącznie określane mianem tzw. zespołu neuronu górnego. Zespół górnego neuronu powstaje w wyniku uszkodzenia zstępujących dróg ruchowych (piramidowych) na poziomie kory ruchowej, pnia mózgu lub rdzenia kręgowego. Spastyczność ulega powolnej ewolucji w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tyzanidyna

Ośrodkowy agonista receptorów $\alpha 2$ -adrenergicznych. Mechanizm działania polega na zmniejszaniu napięcia mięśniowego prawdopodobnie poprzez zwiększenie hamowania presynaptycznego motoneuronów. Hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających receptory N-metylo-D-asparaginianu (NMDA). Nie wpływa bezpośrednio na włókna mięśniowe i na przewodnictwo w płycie nerwowo-mięśniowej. Wykazuje umiarkowane ośrodkowe działanie przeciwbólowe. Zmniejsza opór mięśni towarzyszący ruchom biernym, zmniejsza wzmożone napięcie mięśni i klonus. Po podaniu p.o. lek ulega efektowi pierwszego przejścia, dostępność biologiczna wynosi ok. 34%, t_{max} – ok. 1 h; pokarm nie wpływa na farmakokinetykę tyzanidyny. W 30% wiąże się z białkami osocza. Ulega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. $t_{1/2}$ wynosi 2–4 h. Wydalanie następuje głównie z moczem w postaci metabolitów. Zastosowanie leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do utrzymywania się stężeń terapeutycznych leku przez 24 h. U osób z niewydolnością nerek c_{max} i $t_{1/2}$ są większe.

Alternatywne technologie medyczne

Farmakoterapia obejmuje doustne stosowanie benzodiazepiny (diazepam, clonazepam, tetrazepam), baklofenu (lioresal), dantrolenu (dantrium), tyzanidyny (sirdalud) oraz baklofen dokanałowo w pompie lub leki podawane miejscowo – do mięśnia: toksyna botulinowa BTXA (Botox, Dysport), alkohol, fenol.

Leczenie stanów spastyczności obejmuje również leczenie chirurgiczne oraz rehabilitację, która jest terapią adiuwantową do farmakoterapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono trzy badania: jedno badanie RCT, jedno studium przypadku oraz jedno badanie obserwacyjne w którym porównywano skuteczność

baklofenu lub tizanidyny jako terapii adiuwantowej do stosowania toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności towarzyszącej chorobie demielinizacyjnej lub neurozwyrodnieniowej.

Wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego, w którym udział wzięło 40 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 15 lat (średnia 4,1 lat) z porażeniem mózgowym. Pacjentów podzielono na dwie grupy: przyjmujących tyzanidynę w dawce 0,05 mg/kg/dzień (n=10) i placebo (n=30). Okres badania wyniósł 6 miesięcy. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe: spastyczność, skala Ashwortha, skalę napięcia sylwetki (posture tone scale), skalę refleksu (reflex scale) oraz test funkcji wątroby. W grupie przyjmującej tyzanidynę zaobserwowano redukcję w spastyczności od drugiego tygodnia badania ($p=0,0001$) i utrzymywała się ona przez dalszy okres badania. Zaobserwowano również poprawę w skali napięcia sylwetki oraz skali refleksu ($p=0,0001$). Nie zaobserwowano działań niepożądanych, a poziom enzymów wątrobowych utrzymywał się na normalnym poziomie przez cały okres badania.

Studium przypadku Mukand J.A. 2004 opisuje przypadek nastolatki ze stwardnieniem rozsianym. Po terapii tyzanidyną, pacjentka uzyskała niezależność w poruszaniu się i nie wymagała bezpośredniego wsparcia przy poruszaniu się z pomocą balkonika. W momencie wypisu, pacjentka była w stanie wejść samodzielnie po schodach wykorzystując poręcz i wsparcie jednej osoby. Poprawę zaobserwowano również przy pozostałych aktywnościach dnia codziennego – mogła je wykonywać z minimalną pomocą z zewnątrz. Osiągnęła niezależność w przypadku ubierania się, mycia górnej części ciała oraz korzystaniu z toalety. W momencie przyjęcia do szpitala wymagała pomocy w kąpielach z wykorzystaniem ławki kąpielowej, natomiast przy wypisie była zdolna myć się samodzielnie pod kontrolą drugiej osoby. Zaobserwowaną poprawę odzwierciedla poprawa w wyniku skali FIM, który wzrósł z 83 punktów w momencie przyjęcia do szpitala, do 101 punktów w momencie wypisu po 8 dniach pobytu w szpitalu.

Stosowanie tyzanidyny u tej pacjentki przyczyniło się do znacznej poprawy funkcjonalnej.

Celem retrospektywnego badania Dai A.I. 2008 było porównanie skuteczności baklofenu i tyzanidyny podawanych jako terapia adiuwantowa przy terapii toksyną botulinową typu A pacjentów z porażeniem mózgowym i spastycznością mięśnia brzuchatego łydki. W badaniu analizowano dane od 30 pacjentów, którzy przyjmowali zastrzyki z toksyny botulinowej A przez okres 12 tygodni, oraz dodatkowo baklofen (n= 17, 57%) lub tyzanidynę (n=13, 43%). Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano poprawę w wynikach skali oceny funkcjonalnej GMFM (Gross Motor Functional Measurement) na korzyść tyzanidyny ($76,63 \pm 5,88$ vs. $68,17 \pm 1,99$; $p<0,001$) oraz wynikach ankiety opiekunów ($70,23 \pm 4,76$ vs. $66,59 \pm 3,53$; $p=0,03$). Wyniki badania sugerują, iż łączne stosowanie toksyny botulinowej typu A i tyzanidyny jest bardziej skuteczne i bezpieczniejsze, niż łączne stosowanie toksyny botulinowej typu A i baklofenu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie udało określić się populacji docelowej i w związku z tym nie przeprowadzono oszacowania kosztów.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną publikację odnoszącą się do farmakoterapii spastyczności u dzieci i młodzieży z porażeniem mózgowym. Autorzy wytycznych opracowanych w oparciu o przegląd systematyczny rekomendują, iż stosowanie tyzanidyny może być rozważone w terapii spastyczności u dzieci z porażeniem mózgowym.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-15/2013, Propranolol i tyzanidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, 13 grudnia 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.