



Rekomendacja nr 226/2014

z dnia 6 października 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach: niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego, choroba Parkinsona.

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach: niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego, choroba Parkinsona.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dalsze finansowanie ze środków publicznych Parkopanu we wnioskowanych wskazaniach nie znajduje uzasadnienia.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych pacjenci z zaawansowaną chorobą Parkinsona mają zapewniony dostęp do leczenia z wykorzystaniem nowych technologii medycznych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych oraz klinicznych zalecających stosowanie wnioskowanej substancji w niedowładzie czterokończynowym utrwalonym w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego. Wskazanie to nie jest zarejestrowane dla leku Parkopan.

Zdaniem eksperta klinicznego nie ma dalszej potrzeby refundowania trihexyphenidylu, gdyż jest rzadko zalecany i stosowany oraz możliwy do zastąpienia przez refundowany i dostępny biperiden.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach:

- niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego,



- choroba Parkinsona

Produkt leczniczy Parkopan nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, 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, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Problem zdrowotny

Niedowład czterokończynowy (ang. *tetraparesis*, *quadriplegia*, *hemiplegia bilateralis*) jest jedną z najczęstszych postaci mózgowego porażenia dziecięcego (MPD – ang. *children cerebral palsy*). To zespół objawów klinicznych dotyczących nieprawidłowości narządu ruchu i postawy, związanych z uszkodzeniem rozwijającego się ośrodkowego układu nerwowego. Z punktu widzenia klinicznego MPD nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów przewlekłych i niepostępujących zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego powstałych w wyniku uszkodzenia mózgu w czasie ciąży (20%), w czasie okołoporodowym (60%) lub w pierwszych latach życia (20%).

Niedowład czterokończynowy (*hemiplegia bilateralis*) - w postaci tej uszkodzone są w podobnym lub jednakowym stopniu obie półkule mózgowe. Stopień nasilenia niedowładów może być bardzo różnorodny. Zauważa się u tych dzieci tzw. odruchy toniczne. Są to stare filogenetyczne reakcje obecne u ssaków, trwają one tak długo jak długo działa bodziec je wyzwalający. Przykładem takich odruchów są odruchy toniczne szyi. Powodują one, że skręt głowy dziecka na bok wywołuje wyprost kończyn w kierunku, w którym skrzyta jest twarz. Innym przykładem wpływu przetrwałych prymitywnych odruchów jest nadmierne zaciskanie nadgarstka i palców podczas chwytania (odruch chwytny). Ze względu na obustronne uszkodzenie dróg piramidowych dzieci te mają dotkniętą chorobą mięśnie twarzy, mięśnie połykania oraz język. Trudności w zamykaniu ust oraz nadmierne wydzielanie ślinianek powodują wyciek śliny. Wyrazem porażenia mięśni gardła, języka i warg są trudności w ssaniu, jedzeniu i połykaniu. Typowe objawy to znaczne zaburzenia wszystkich czynności ruchowych. Często współistnieje niedorozwój umysłowy, zaburzenia wzroku, mowy i padaczka.

Choroba Parkinsona (ChP syn. drżączka porażna) cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznanej etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, a podstawowymi objawami - spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne.

Choroba Parkinsona (ChP) jest przewlekłym zaburzeniem pozapiramidowego ośrodkowego układu nerwowego wywołanym degeneracją komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia odpowiedzialnych za produkcję dopaminy. Choroba postępuje w czasie, poczynając od występowania umiarkowanych zaburzeń ruchowych w postaci problemów z poruszaniem się i aktywnością życia codziennego we wczesnym stadium, aż do osiągnięcia ciężkiej niesprawności w stadium zaawansowanym prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób. Dodatkowo stan pacjenta pogarszają zaburzenia pozaruchowe (m.in. depresja, otępienie, zaburzenia snu, zaburzenia wegetatywne).

Opis wnioskowanego świadczenia

Chlorowodorek triheksyfenidylu jest przeciwmuskarynową aminą trzeciorzędową o działaniu podobnym do działania atropiny. Ma również bezpośrednie rozkurczowe działanie na mięśnie gładkie. Zmienia nadzwyczajne napięcie mięśni, impulsy nerwowe i rozluźnia zeszywniałe mięśnie.

Triheksyfenidyl stosuje się w leczeniu sztywności, drżenia, skurczy i słabej kontroli mięśni w leczeniu objawów parkinsonizmu, w tym łagodzeniu objawów pozapiramidowych wywołanych przez niektóre leki.

Zarejestrowane wskazania to: choroba Parkinsona, zespoły parkinsonowskie o różnej etiologii, także polekowe (po neuroleptykach). Jest również stosowany pozarejestacyjnie w leczeniu dystonii.

Alternatywna technologia medyczna

Główne metody leczenia objawowego (z uwagi na brak leczenia przyczynowego) w zaawansowanej chorobie Parkinsona obejmują postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne. W leczeniu farmakologicznym, zgodnie z wytycznymi ekspertów z dziedziny neurologii, stosowane są: lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, leki cholinolityczne, amantadyna, inhibitory monoaminoooksydazy typu B.

Leczenie farmakologiczne zarówno spastyczności, jak i innych objawów współistniejących w niedowładzie czterokończynowym ma charakter objawowy. Do obecnie stosowanych metod leczenia spastyczności i związanych z nią problemów należą: leki doustne, iniekcje Botox'u (toksyny batulinowej A), pompa baklofenowa, operacja ortopedyczna, zabieg selektywnej rizotomii grzbietowej, fizjoterapia oraz stabilizatory ortopedyczne.

Skuteczność kliniczna

Choroba Parkinsona

Do analizy klinicznej oceniającej skuteczność parkopanu w leczeniu ChP włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą. Przegląd został przeprowadzony w 2004 roku z intencją określenia, które metody leczenia dystonii mają udowodnioną skuteczność. Wykonano przegląd literatury baz MEDLINE i Cochrane Library, poszerzony o ręczne wyszukiwanie. Przejrzano raporty publikowane między 1973 i 2003 rokiem, pojawiające się w fachowej literaturze anglojęzycznej. Przeprowadzono meta-analizę dla badań porównawczych.

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy tego przeglądu, doszli do następujących wniosków:

- toksyna botulinowa wiąże się z oczywistymi korzyściami (poziom A, klasy I-II dowody) w leczeniu dystonii szyjnej i kurczu powiek;
- triheksyfenidyl w dużych dawkach jest skuteczny w leczeniu dystonii uogólnionej i segmentowej u młodych pacjentów (poziom A, klasy I-II dowodów);
- wszelkie inne metody farmakologicznej interwencji w dystonii uogólnionej lub ogniskowej, w tym iniekcje toksyny botulinowej, nie zostały potwierdzone, jako skuteczne, według przyjętych kryteriów, opartych na dowodach naukowych (badań poziomu U, klasa IV).

Niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego.

Nie zidentyfikowano publikacji dla wskazania „niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego”. Bazy informacji medycznej przeszukano zatem pod kątem zastosowania triheksyfenidylu w dziecięcym porażeniu mózgowym i dystonii. W wyniku przeglądu abstraktów do przeglądu włączono 7 publikacji.

W publikacji Bez-Pazi 2011, u większości pacjentów (21/31) odnotowano poprawę w jednym bądź większej ilości obszarów (ręce, dłonie, usta, szczęka, język). Poprawa była istotna statystycznie u dzieci bez spastyczności ($p = 0,02$) oraz u tych z bardziej rozwiniętymi funkcjami poznawczymi ($P = .02$). U 10 odnotowano redukcję napięcia, a u połowy ogólną poprawę funkcjonowania.

W badaniu Carranza-del Rio 2011, u 97 pacjentów odnotowano: redukcję dystonii w górnych (59,4%) i dolnych (37,6%) kończynach, redukcję nadmiernego ślinienia się (60,4%) oraz poprawę problemów z mową (24,7%).

W publikacji Rice 2009, 14 dzieci (88%) ukończyło badanie. Średni wynik w skali Barry-Albright Dystonia Scale wyniósł 18,4 (95% CI: 15,5-21,2). Nie uzyskano istotnych wyników leczenia. Autorzy wskazali na potrzebę przeprowadzenia większych badań z bardziej zawężonym zdefiniowaniem poziomów funkcjonalnych.

W badaniu Sanger 2007 u 23 dzieci odnotowano znaczną poprawę sprawności ramienia w 15 tygodniu ($p = 0,045$), ale nie w 9 tygodniu ($p = 0,985$). Analiza post hoc wykazała w podgrupie ($n = 10$) z hiperkinetyczną dystonią (nadmiar ruchów mimowolnych) pogorszenie w trakcie 9 tygodni ($p = 0,04$), a następnie powrót do wartości wyjściowych. Autorzy konkludują, że dowody naukowe dla klinicznego zastosowania triheksyfenidylu w porażeniu mózgowym są niejednoznaczne.

W retrospektywnym badaniu Hoon 2001, u 22 dzieci z pozapiramidowym porażeniem mózgowym, oceniano triheksyfenidyl na podstawie funkcji kończyny górnej i kończyny dolnej, ekspresyjność języka i ślinotok. Poprawę mierzoną w kwestionariuszu przez rodziców (Skala 1-5) o wartości 4 lub 5 odnotowano u 8/22 dzieci w odniesieniu do funkcji kończyny górnej, u 8/22 dzieci w odniesieniu do funkcji werbalnej języka, u 5/22 dzieci w odniesieniu do ślinotoku. Istotna była odwrotna zależność pomiędzy wiekiem rozpoczęcia leczenia i odpowiedzią terapeutyczną. Wyniki te sugerują, że młodsze dzieci są bardziej skłonne do reagowania na triheksyfenidyl a podstawowe korzyści obejmują poprawę funkcjonalnych zdolności motorycznych i języka.

Bezpieczeństwo stosowania

Wykonano przeszukanie stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, European Medicines Agency i Food and Drug Administration), w celu sprawdzenia, czy istnieją doniesienia związane z bezpieczeństwem stosowania leku Parkopan. Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Zgodnie z informacjami literaturowymi, po podaniu triheksyfenidylu, mogą występować zaburzenia psychiczne, podniecenie lub nudności i wymioty. Zwracano uwagę na negatywny efekt neuropsychotyczny oraz, że nie zaleca się stosowania tych leków u ludzi starszych ze względu na szkodliwe działanie - zaburzenia pamięci i świadomości. Natomiast u dzieci lek był dobrze tolerowany.

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn lub wykonywania innych czynności niebezpiecznych. Triheksyfenidylu może powodować zawroty głowy lub niewyraźne widzenie. Jeśli wystąpią zawroty głowy lub zaburzenia widzenia, należy unikać tych czynności. Alkohol może nasilać uczucie senności i zawroty głowy podczas przyjmowania triheksyfenidylu. Triheksyfenidyl może spowodować obniżenie pocenia i przegrzanie organizmu. Może to prowadzić do udaru ciepłego przy zwiększonym wysiłku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że w 2012 roku zostało wydanych 6 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Parkopan w obu wskazaniach, zaś w 2013 roku 4 zgody. Produkt był importowany z Niemiec. Wartość netto zgód wydanych na refundację w 2012 r. wyniosła łącznie 1544 PLN, natomiast w 2013 r. 1372 PLN.

Z uwagi na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) dla produktu leczniczego Parkopan, brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania go ze środków publicznych.

W krajach: Austria, Finlandia, Irlandia, Czechy, Węgry, Łotwa, Litwa, Norwegia, Polska, Słowacja, Słowenia, triheksyfenidyl nie jest finansowany. Ponadto w ostatnim okresie został usunięty z obrotu w krajach: Austria, Dania, Finlandia, Irlandia, Norwegia, Polska, Afryka Południowa, Szwajcaria, Wielka Brytania i Ukraina.

Trihexyfenidyl pod nazwą Artane jest finansowany w Australii z maksymalną opłatą pacjenta na poziomie 27,69 AUD.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w chorobie Parkinsona. Wnioskowana substancja została wymieniona w 5 (Parkinson Society Canada 2012, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010, National Institute for Health and Care Excellence 2006, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie 2004, National Health Service 2010) jako jedna z opcji terapeutycznych w momencie wykorzystania innych możliwości oraz jedynie u ludzi młodych.

Odnaleziono tylko jedną rekomendację dotyczącą dziecięcego porażenia mózgowego, która wymieniała triheksyfenidyl, jednakże przy równoczesnym podkreśleniu, że nie jest zalecana u dzieci i nie ma dopuszczenia do obrotu w Wielkiej Brytanii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych trihexyphenidylu we wnioskowanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-31/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach: niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego, choroba Parkinsona, na podstawie art. 31e 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.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 297/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 297/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Parkopan (Trihexyphenidyl)
2. Nr: AOTM-BP-431-1/2013. Parkopan (Trihexyphenidyl) tabletki á 5 mg we wskazaniach: niedowład czterokończynowy utrwalony w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego, choroba Parkinsona. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.