



Rekomendacja nr 65/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 września 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta® (risperidonum)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta® (risperidonum)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta® (risperidonum)”.

Brak współpracy pacjenta znacznie utrudnia farmakoterapię chorób psychicznych. Prowadzi też do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego.

Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego.

Dostępne opublikowane dane oparte na wynikach badań klinicznych² pozwalają wnioskować, że stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji. Stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii może działać bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z rysperydonem podawanym doustnie.²



Problem zdrowotny

Schizofrenia jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości.²

Zaburzenia schizofreniczne cechują się w ogólności, podstawowymi i charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i spostrzegania oraz niedostosowanym i splotym afektem. Czas trwania poszczególnych faz choroby bywa różny, ale jest ściśle powiązany z postawą pacjenta i jego rodziny wobec leczenia i umiejętnym indywidualnym ustawieniem terapii. Okresy remisji nie muszą oznaczać pełnego zdrowia, część pacjentów odczuwa stale objawy przewlekłe i od ich nasilenia zależy umiejętność funkcjonowania chorego.²

Schizofrenia charakteryzuje się przewlekłym i wyniszczającym przebiegiem, niekorzystnym wpływem na jakość życia pacjentów oraz częstą koniecznością hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów. Trudne jest też jej leczenie – u 60–80 proc. pacjentów dochodzi do nawrotu choroby.²

W przebiegu schizofrenii występują: objawy pozytywne – czyli wytwórcze, należą do nich urojenia, omamy, zaburzenia mowy, dezorganizacja zachowania lub objawy katatonii; objawy negatywne (ubytkowe) – czyli objawy występujące po przeminięciu ostrej fazy psychotycznej, polegają na wypaleniu, wycofaniu się z życia społecznego, braku odczuwania emocji, uczucia obcości, inności, braku motywacji do działania; objawy depresyjne; zaburzenia funkcji poznawczych – to osłabienie inteligencji ogólnej, jak i wybiórcze upośledzenie niektórych aspektów uwagi, pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych, czy zdolności językowych.²

Schizofrenia dotyczy ok. 1 proc. populacji całego świata, liczbę chorych w Polsce ocenia się na ok. pół miliona osób. Zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie. Początek choroby najczęściej występuje wczesnie, w okresie młodzieńczym, kiedy młodzi ludzie tworzą podstawy swojego życia. Badania światowe dowiodły, że mężczyźni chorują wcześniej, w wieku 17–30 lat, a kobiety 20–40 lat. Przyczyny choroby nie są do końca znane.²

Szacuje się, że 40–50% pacjentów ze schizofrenią nie współpracuje z lekarzem.²

Współpraca pacjenta z lekarzem (ang. *compliance*, *adherence*) definiowana jest jako stopień, w którym zachowanie pacjenta jest zgodne z medycznym lub zdrowotnym zaleceniem lekarza. Stopień współpracy pacjenta z lekarzem jest trudny w ocenie, ponieważ zdolność lekarza do identyfikacji pacjentów, którzy nie przyjmują zalecanych leków jest ograniczona. Wśród metod oceny stopnia stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza wymienia się: raportowanie samego pacjenta lub członka rodziny, zliczanie tabletek lub przedłużonych recept, określanie stężenia leku w ślinie, moczu, lub we krwi. Niemniej jednak, stopień zgodności różnego typu pomiarów rzadko bywa wysoki.²

Przyczynami braku współpracy pacjenta mogą być: brak wglądu pacjenta w chorobę; osłabienie poznawcze; negatywna ocena i nastawienie do leczenia spowodowane złą tolerancją leczenia i występowaniem działań niepożądanych; przywiązywanie niewielkiej wagi do leczenia, które może rozpoczynać się już w momencie, kiedy pacjent stacza wewnętrzną walkę z występującymi u siebie objawami; zaprzeczenie występowaniu objawów psychotycznych - w takim przypadku niechętny stosunek do leczenia może wynikać z faktu; iż pacjent nie widzi potrzeby leczenia tak, jak nie widzi objawów choroby; nadużycie alkoholu lub narkotyków.²

W przypadku braku współpracy pacjenta głównym zadaniem jest wybór optymalnego leku dla danego pacjenta. Lek dobrany pod względem skuteczności, tolerancji, wygody stosowania i akceptowany przez pacjenta jest podstawą skutecznej terapii. Bardzo ważny jest wybór leku, który w najmniejszym stopniu ogranicza funkcjonowanie życiowe pacjenta pod względem stylu życia, kosztów leczenia, diety, widocznych, uciążliwych działań niepożądanych. W przypadku pacjentów, u których występuje problem z przestrzeganiem zaleconego schematu dawkowania, dużą korzyścią dla pacjenta będzie dążenie do maksymalnego jego uproszczenia. Jeszcze lepsze efekty w monitorowaniu przyjmowania leków uzyskuje się stosując lek w iniekcjach o przedłużonym działaniu. Nowoczesne technologie wytwarzania leków w postaci tabletek OROS (doustny system dostarczania substancji czynnej z osmotycznie kontrolowanym uwalnianiem) zapewniają z kolei ściśle

kontrolowane uwalnianie substancji czynnej, brak występowania większych wahań stężenia leku w organizmie i praktycznie wyeliminowanie wielu objawów niepożądanych, co skutkuje poprawą tolerancji i akceptacji leku przez pacjenta.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Standardy farmakoterapii schizofrenii wydane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006 r.) definiują leczenie podtrzymujące, jako kontynuację leczenia przeciwpsychotycznego, prowadzonego w okresie ostrych zaburzeń psychotycznych. Zasadniczymi celami leczenia podtrzymującego są: zmniejszenie ryzyka nawrotu, optymalizacja jakości życia, przywrócenie dawnego poziomu funkcjonowania psychologicznego, optymalizacja funkcjonowania i reintegracja społeczna.²

Terapia podtrzymująca realizowana jest w oparciu o systematycznie prowadzone monitorowanie stanu pacjenta. Wizyty kontrolne powinny się odbywać nie rzadziej niż co miesiąc, a przy stabilnym stanie chorego najrzadziej co 2-3 miesiące.²

W leczeniu podtrzymującym zaleca się stosowanie tego samego leku, który stosowano w fazie ostrej leczenia, przez okres pierwszych 6 miesięcy stosuje się lek w tej samej dawce. Doboru minimalnej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego należy dokonać indywidualnie, w zależności od m. in.: stanu pacjenta. Okres leczenia podtrzymującego powinien wynosić: po 1. epizodzie co najmniej 1-2 lata; po przebytych 2 lub więcej epizodach, co najmniej 5 lat. Często zachodzi konieczność przedłużania tego okresu.²

U chorych z zachowaniami agresywnymi lub samobójczymi nie zaleca się odstawiania leczenia podtrzymującego. W trakcie leczenia podtrzymującego zmiana leku jest rzadko zalecana. Zmianę leku należy rozważyć w przypadku wystąpienia powikłań, nieakceptowanych przez pacjenta objawów ubocznych, pojawienia się lub nasilenia objawów pozytywnych, znacznego nasilenia objawów negatywnych, braku współpracy ze strony pacjenta. Brak czy niedostateczna dyscyplina przyjmowania leków przeciwpsychotycznych stanowi zasadniczą przyczynę niepowodzenia leczenia podtrzymującego i w rezultacie – nawrotów zaburzeń psychotycznych. Dotyczy to zarówno leków przeciwpsychotycznych klasycznych, jak i II generacji (LPIIG), przy czym uważa się, że chorzy chętniej współpracują przy przyjmowaniu LPIIG.²

W przypadku, gdy działania zwiększające dyscyplinę przyjmowania leków zawiodą, zdaniem ekspertów, wskazane staje się zastosowanie leków w formie „depot”. Leki „depot” stosuje się rzadziej u chorych z 1. epizodem schizofrenii niż przy leczeniu podtrzymującym lub nawrotów schizofrenii. U chorych z 1. epizodem leki o przedłużonym działaniu zalecane są w sytuacji braku współpracy chorego, lub gdy chorzy nie reagują na leki przeciwpsychotyczne II generacji a reagują na lek klasyczny.²

Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpshychotycznych II Generacji powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (maj 2004) podkreśla, że obowiązujące zasady refundowania leków przeciwpsychotycznych II generacji praktycznie pozbawiają dostępu do nich chorych mogących z takiej terapii odnieść największą korzyść. Są to zwłaszcza młodzi pacjenci, którzy otrzymaliby szanse na kontynuowanie nauki lub pracy. Trzeba podkreślić, że wszystkie medyczne standardy leczenia farmakologicznego uznają za zasadę leczenie pierwszego zachorowania na schizofrenię lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Grupa Robocza ds. Leków Przeciwpshychotycznych II Generacji podtrzymuje w całej rozciągłości swoje stanowisko, postulujące szeroki dostęp do leczenia tymi lekami chorych na schizofrenię. Tym samym Grupa uważa, że ograniczenie ich refundacji jedynie do przypadków „schizofrenii lekoopornej” nie znajduje medycznego uzasadnienia. Grupa uważa za konieczne wprowadzenie regulacji prawnych polegających na pełnej refundacji leków przeciwpsychotycznych II generacji chorym na schizofrenię (kategorie diagnostyczne od F20 do F29 według klasyfikacji ICD-10). Szczególnie ważne jest dopuszczenie refundacji leków przeciwpsychotycznych II generacji dla chorych z pierwszym epizodem schizofrenii. Poza tym traktowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, jako jednolitej grupy leków nie ma uzasadnienia, gdyż różnią się między sobą profilem działania farmakologicznego, jak i tolerancją, a także skutecznością kliniczną (niepowodzenie terapeutyczne w czasie leczenia

jednym z leków z tej grupy nie oznacza, że inny lek z tej grupy nie może być lekiem skutecznym u tego samego chorego; odmienny profil tolerancji leków przeciwpsychotycznych II generacji sprawia, że zła tolerancja jednego z nich nie jest jednoznaczna z nietolerancją innych leków z tej grupy). Różnice w zakresie skuteczności i tolerancji leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają konieczność dostępności wszystkich leków z tej grupy dla chorych cierpiących na zaburzenia psychiatryczne.²

Zgodnie z wytycznymi Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, („Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych”; Via Medica Gdańsk 2011; Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition and Guideline Watch 2009), Risperlept Consta oraz inne leki starej generacji o przedłużonym działaniu są, w przypadku dobrej tolerancji, rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce (jako najbardziej rekomendowaną technologię polecaną w Polsce wymienia się leczenie rysperydonem o przedłużonym działaniu - stosowanie leków neuroleptycznych w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu jest zalecane w przypadku chorych na schizofrenię nie współpracujących w leczeniu).²

Opis wnioskowanego świadczenia

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT₂ i dopaminergicznym D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α₂-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznym. Choć rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.³

Dla większości pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg domięśniowo, co 2 tyg. Produkt Risperlept Consta należy podawać w głębokiej domięśniowej iniekcji w miesiąc pośladkowy, używając w tym celu dołączonej do opakowania bezpiecznej igły.³

U pacjentów nie przyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie, należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia rysperydonem doustnie przed wyborem początkowej dawki domięśniowej. U pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć większą dawkę – 37,5 mg. Dawek nie należy zwiększać częściej, niż raz na 4 tygodnie. Wyników zwiększenia dawki należy oczekiwać najwcześniej po trzech tygodniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści po podaniu dawki 75 mg. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg podawanych co dwa tygodnie.³

Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risperlept Consta do pojawienia się działania produktu. Risperlept Consta nie powinien być stosowany w zaostrzeniach schizofrenii bez zapewnienia wystarczająco skutecznej terapii doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risperlept Consta.³

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego rysperydon zarejestrowano w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.³

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy leczenia schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.²

Preparat Rispolept Consta (mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu + rozpuszczalnik; 25, 37,5 i 50 mg) jest aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych we wskazaniu: „schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” i wydawany za opłatą ryczałtową.²

Efektywność kliniczna

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 1 przegląd systematyczny i 8 badań klinicznych, w tym 2 badania typu RCT, spełniających kryteria włączenia do raportu. Nie odnaleziono odpowiednich publikacji, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego. Zdecydowano się uzupełnić analizę o wyniki 6 odnalezionych długookresowych badań bez randomizacji, o minimum 12-miesięcznych okresach obserwacji.²

Wyniki analizy skuteczności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego

- Ocena skuteczności rysperydonu depot względem zuklopentyksolu depot

Wyniki oparto na jednym badaniu z randomizacją, w którym skuteczność oceniano w populacji pacjentów ze schizofrenią (uwaga: u których występowało współistniejące uzależnienie od substancji psychoaktywnych).

W przypadku ocenianych punktów końcowych t.j.: powtórna hospitalizacja z powodu zaostrzenia objawów psychotycznych lub utrata pacjentów z badania ogółem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.²

- Ocena skuteczności rysperydonu depot względem placebo

Wyniki oparto na jednym RCT. Różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano przy ocenie odpowiedzi na leczenie.

- Ocena skuteczności rysperydonu depot na podstawie długookresowych badań obserwacyjnych po 12 mies. terapii

Wyniki oparto na 5 badaniach bez grupy kontrolnej. We wszystkich włączonych do analizy badaniach jak i na podstawie przeprowadzonych metaanaliz stwierdzono znamienne statystycznie różnice względem wartości początkowych w odniesieniu do średniej zmiany liczby punktów w skalach PANSS (ogółem), PANSS-P, PANSS-G, PANSS-N, PANSS (zaburzenia poznawcze), CGI-S, GAF, czy w odniesieniu do wyników kwestionariusza postawy wobec leku DAI30 - ang. Drug Attitude Inventory (ogółem, postawa wobec leku i subiektywna odpowiedź).

- Ocena skuteczności rysperydonu depot działania na podstawie długookresowych badań obserwacyjnych po 18 mies. terapii

Wyniki oparto na badaniu jednoramiennym.

- Ocena skuteczności rysperydonu na podstawie długookresowych badań obserwacyjnych po 24 mies. terapii

Wyniki oparto na 3 publikacjach.

Porównanie rysperydonu depot z olanzapiną o przedłużonym uwalnianiu wykonane przez analityków Agencji.

Porównanie pośrednie olanzapiny depot z rysperydonem depot w leczeniu ostrej fazy schizofrenii wykazało znamienne statystycznie różnice pomiędzy działaniem olanzapiny depot a rysperydonem depot w odniesieniu do średniej zmiany liczby punktów w skali PANSS-P: MD = -2,30 (95% CI: -4,49; -0,11); $p < 0,05$. W ocenie pozostałych ocenianych parametrów, takich jak średnia zmiana liczby punktów w skali CGI, PANSS-N i ogółem, oraz wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn nie wykazano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Porównując olanzapinę depot z rysperydonem depot w schizofrenii w subpopulacji pacjentów objętych terapią podtrzymującą wykazano brak istotnych różnic w skuteczności preparatów depot w odniesieniu do leków podawanych doustnie w terapii podtrzymującej schizofrenii. Ograniczeniem wykonanego zestawienia wyników był również różny okres trwania badania – odpowiednio 24 i 12 tygodni.²

Bezpieczeństwo stosowania

Oceniając bezpieczeństwo stosowania rysperydonu depot względem zyklopentyksolu depot wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść RISPC w odniesieniu do średniej różnicy wyniku w skali oceny nasilenia objawów pozapiramidowych ESRS: MD = -1,61 (95% CI: -1,90; -1,32). Z kolei w przypadku skali UKU Side Effect Rating Scale odnotowano istotnie większą redukcję w liczbie uzyskanych punktów w grupie RISPC (nie podano danych liczbowych w badaniu). Częstość stosowania leków przeciwparkinsonowskich była istotnie statystycznie wyższa w grupie ZUKLO (48,5% pacjentów) w porównaniu do grupy RISPC: 27% pacjentów, $p < 0,01$.²

Ocena bezpieczeństwa rysperydonu depot względem placebo wskazała znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali ESRS (ogółem; dyskinezja) dla dawki 25 mg RISPC (w przypadku dawki 50 mg RISPC nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami). W przypadku oceny średniej zmiany wyniku w skali ESRS (parkinsonizm, dystonia) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami dla obu dawek RISPC w porównaniu z placebo. Nie odnotowano także różnic znamienych statystycznie w ocenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z zaburzeniami pozapiramidowymi i przyrostem masy ciała. Znamienne częściej w grupie RISPC w dawce 50 mg

w porównaniu z grupą placebo występowało zmęczenie (w porównaniu dawki 25 mg RISPC z placebo nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie), z kolei w grupie placebo znamienne częściej występowało pobudzenie, psychoza, niepokój w porównaniu z dawką 50 mg RISPC (w przypadku dawki 25 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w ocenie częstości występowania tych działań niepożądanych) oraz uraz w porównaniu z dawką 25 mg RISPC (w przypadku dawki 50 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami).²

Ocena bezpieczeństwa rysperydonu depot na podstawie badań obserwacyjnych po 12 mies. terapii wskazała, że działania niepożądane ogółem i bezsenność (metaanaliza 3 badań) wystąpiły odpowiednio u około 65% i 11% pacjentów, ciężkie działania niepożądane, hiperkinezja, katar, klinicznie istotny przyrost masy ciała powyżej 7% (1 badanie) odpowiednio u 20%, 12%, 12% i 20% pacjentów. Niepokój/lęk i pozapiramidowe działania niepożądane ogółem (metaanaliza 2 badań) wystąpiły u 15% pacjentów. Odnotowano znamienne statystycznie redukcję wyniku względem wartości wyjściowych w skalach ESRS (ogółem i w podskalach) dla obu dawek RISPC z wyjątkiem średniej redukcji wyniku w podskali oceniającej nasilenie objawów dyskinezji (m.in. ruchy kończyn) dla dawki 25 mg oraz podskali oceniającej nasilenie objawów dystonii dla dawki 50 mg. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w odniesieniu do średniej zmiany długości odcinka QTc w porównaniu do wartości początkowej.²

Ocena bezpieczeństwa rysperydonu depot na podstawie badań obserwacyjnych po 18 mies. terapii wykazała, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniu były: przyrost masy ciała powyżej 5% (26%), pobudzenie (24%), bezsenność (19%), przyrost masy ciała powyżej 7% (19%), przyrost masy ciała (14%), depresja (11%), zaostrzenie schizofrenii (10%); natomiast po 24 mies. terapii wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowano: zaburzenia psychiczne (9%) zaburzenia układu nerwowego (7%). Pozostałe działania niepożądane występowały u mniej niż 4% pacjentów (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przyrost masy ciała, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzenia układu rozrodczego).²

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 1/10$) są: bezsenność, lęk, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, parkinsonizm, depresja, akatyzie.³

Po wprowadzeniu produktu na rynek odnotowano ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę, ropień, zapalenie tkanki łącznej, wrzód, krwiak, guzek. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Pojedyncze przypadki wymagają interwencji chirurgicznej.³

Nie przeprowadzono badań produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.³

Efektywność kosztowa

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny była ocena opłacalności stosowania rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu (Risplept Consta®) w leczeniu schizofrenii, względem komparatora - opcji nieleczenia chorych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Z kolei średni efekt zdrowotny (QALY) przypadający na 1 pacjenta w analizowanym horyzoncie wyniósł odpowiednio ~2,4 dla RISPC oraz 1,6 dla placebo.²

Uzyskana wartość parametru ICUR wyniosła 10 851 PLN za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu w przypadku zastąpienia nieleczenia terapią RISPC.

Terapia RISPC generuje efekty zdrowotne o 51% wyższe niż dla opcji nieleczenia. W wyniku przeprowadzonej prostej analizy wrażliwości, zmiana większości parametrów powodowała zmiany wartości parametru ICUR o maksimum $\pm 7\%$. Największe zmiany odnotowano w przypadku założeń:

- stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych i kosztów wynosząca 0%: spadek ICUR o 28%;
- średnia dawka RISPC wynosi 25 mg: RISPC jest technologią dominującą;
- średnia dawka RISPC wynosi 50 mg: wzrost ICUR o 91%;

- wartość compliance wynosi 84% i 100%: spadek ICUR o 37% lub wzrost o 28%.²

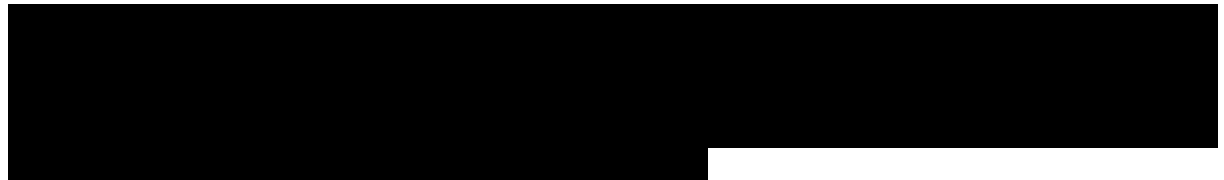
Porównanie rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu z olanzapiną o przedłużonym uwalnianiu wykonane przez analityków Agencji: celem wykonanej analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania olanzapiny o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy założeniu finansowania olanzapiny o przedłużonym uwalnianiu ze środków publicznych w ramach podstawowej listy leków refundowanych w chorobach przewlekłych (kategoria refundacyjna 100% z odpłatnością ryczałtową pacjenta) w warunkach polskich z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta w jednorocznym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego stosowanie olanzapiny depot jest droższe w porównaniu do stosowania rysperydonu depot o 2 234,09 zł w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie 1 roku; z kolei z perspektywy pacjenta stosowanie olanzapiny depot jest tańsze w porównaniu do stosowania rysperydonu depot o 33,73 zł w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie 1 roku.²

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy podmiotu odpowiedzialnego było określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o ewentualnym zaprzestaniu refundacji preparatu Rispolept Consta® (rysperydon w formie depot) z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta.²

W scenariuszu istniejącym koszty całkowite dla wariantu prawdopodobnego wyniosły ■ PLN w roku 2011 i ■ PLN w roku 2012. Koszty całkowite dla wariantu maksymalnego w roku 2011 oszacowano na ■ PLN i ■ PLN w roku 2012. Koszt refundacji leku w wariantcie minimalnym wyniósł ■ PLN w roku 2011 i ■ PLN w roku 2012.²

W scenariuszu „nowym” koszty całkowite dla wariantu prawdopodobnego wyniosły xxx PLN w 2011 roku i ■ PLN w 2012 roku. Koszty całkowite dla wariantu maksymalnego były równe odpowiednio ■ PLN oraz ■ PLN w latach 2011 oraz 2012. W wariantcie minimalnym natomiast koszty te miały wartość ■ PLN w roku 2011 i ■ PLN w roku 2012.²



Według danych NFZ kwota refundacji preparatu Rispolept Consta wyniosła w roku 2009 i 2010 odpowiednio 48 i 69 mln zł, w 2011 do maja wyniosła prawie 32 mln zł.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care – updated edition; The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists (2010) wskazuje, że długodziałające leki przeciwpsychotyczne podawane są w postaci głębokich domięśniowych zastrzyków, a następnie powoli uwalniają się z miejsca iniekcji, co umożliwia utrzymywanie się stosunkowo stałego poziomu leku we krwi w długim okresie czasu i pozwala na wykonywanie iniekcji raz na kilka tygodni. Niemniej jednak, taki sposób podawania leków wiąże się również z potencjalnymi ograniczeniami, takimi jak brak elastyczności podawania leku, co powoduje, że osiągnięcie optymalnej dawki leku jest przeciągnięte w czasie i jest niepewne. W badaniach klinicznych wykazano, że leczenie podtrzymujące preparatami długodziałającymi w niskich dawkach może zwiększać ryzyko nawrotu choroby, a jego ujawnienie się może zająć miesiące, a nawet lata. Inną wadą tego typu leków jest fakt, iż dla niektórych osób otrzymywanie leku w postaci zastrzyków może być doświadczeniem pasywnym i moralnie nie do przyjęcia. Co więcej, istnieją doniesienia na temat występowania bólu, obrzęku, świądu

oraz wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w miejscu iniekcji. Tego typu działania niepożądane mogą skłonić niektórych pacjentów do podjęcia aktywnych działań w kierunku unikania iniekcji, a nawet odmowy przyjmowania innych świadczeń. Niemniej jednak, znaczna część osób przyjmujących regularnie długodziałające iniekcje leków przeciwpsychotycznych woli tę drogę podania od terapii doustnej, uznając ją za wygodniejszą.²

The NICE clinical guideline 82, "Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care", z marca 2009 roku poleca rozważenie stosowania długodziałających leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią, którzy wolą tego typu leczenie po ostrej fazie leczenia szczególnie, gdy uniknięcie braku współpracy pacjenta (umyślnego lub nieumyślnego) pod względem stosowania leków przeciwpsychotycznych jest priorytetem klinicznym.²

Przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi należy wziąć pod uwagę: preferencje świadczeniobiorcy oraz jego stosunek do sposobu podania leku (regularne iniekcje domięśniowe) oraz kwestie organizacyjne (np. wizyty domowe, lokalizacja szpitala); kryteria do stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych, w szczególności w odniesieniu do ryzyka i korzyści z tego sposobu podawania leków.²

The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 71–93, 2010, uaktualniając wytyczne z 2004 roku podkreśla, że długodziałające domięśniowe leki przeciwpsychotyczne powinno się proponować pacjentom jako alternatywę dla przeciwpsychotycznych leków doustnych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, wówczas gdy pacjent woli tę drogę podania od formy doustnej. Rekomendowany zakres dawek dla rysperydonu to 25 – 75 mg co 2 tygodnie.²

Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder; Ministry of Health and Consumer Affairs; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (2009) zaleca, aby leki o przedłużonym uwalnianiu były stosowane w dwóch grup pacjentów: tych, którzy preferują taką drogę podania (lepsza tolerancja i mniejsze ryzyko późnych dyskinezy); a także u tych, którzy pomimo szeregu interwencji psychospołecznych ukierunkowanych na wspieranie adaptacji leku, wielokrotnie nie stosowali się do zaleceń i występowały u nich częste nawroty choroby. Jest to tym pilniejsze, gdy skutki nawrotów są poważne i pociągają za sobą poważne ryzyko zarówno dla pacjenta i dla innych.²

Behan C, Current approaches to the management of schizophrenia (2009) zwraca jednak uwagę, aby pacjentów leczonych preparatami typu depot należy regularnie obserwować pod kątem występowania pozapiramidowych działań niepożądanych.²

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków pierwszej i drugiej generacji w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych, Norweska Agencja ds. leków, Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8–2009, Oversikt over systematiske oversikter: Opracowanie wykonane na podstawie sześciu przeglądów systematycznych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leków I i II generacji. Olanzapina okazała się skuteczniejsza w porównaniu z kwetiapiną i zyprazydonem; haloperidol okazał się mniej skuteczny niż amisulpryd i klopapina. Metaboliczne działania niepożądane były najbardziej zauważalne w przypadku olanzapiny, klopapiny i kwetiapiny. Motoryczne działania niepożądane wystąpiły w przypadku haloperidolu i perfenazyny. W przypadku leków drugiej generacji, nie było większych różnic między grupami w zakresie działań niepożądanych. Stosowanie rysperydonu wiązało się z podwyższonym poziomem prolaktyny, podczas gdy stosowanie perfenazyny, klopapiny, olanzapiny, zyprazydonu i kwetiapiny – powodowało redukcję jej poziomu. Nie odnotowano różnic między grupami w przypadku działań niepożądanych dotyczących problemów sercowo-naczyniowych (wyjątek - haloperidol ma mniejszy wpływ na wydłużenie odstępu QTc niż sertindol, w grupie olanzapiny wystąpił niższy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wydłużenie odstępu QTc niż w grupie kwetiapiny i rysperydonu. U pacjentów stosujących haloperidol odnotowywano niższe odsetki utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu z sertindolem. W grupie pacjentów stosujących haloperidol odnotowywano wyższe odsetki utraty pacjentów z badania (ogółem) niż w grupie stosującej aripiprazol i klopapinę. Stosowanie kwetiapiny wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych niż stosowanie rysperydonu.²

WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, "Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia" (2006) zauważa, że słaba oraz częściowa współpraca pacjenta z lekarzem jest istotnym problemem pojawiającym się w trakcie długoterminowego leczenia schizofrenii. W opracowaniu Weiden 2004 wykazano bezpośredni związek pomiędzy częściową współpracą pacjenta z lekarzem i ryzykiem hospitalizacji. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną (placebo) udowodniono skuteczność flufenazyny i rysperydonu w prewencji nawrotów choroby. Na podstawie jednego z przeglądów systematycznych stwierdzono spadek liczby hospitalizacji u pacjentów ze schizofrenią, u których rozpoczęto leczenie lekami przeciwpsychotycznymi typu depot, a którzy leczeni byli uprzednio lekami doustnymi. Na podstawie jednej metaanalizy nie można stwierdzić, iż istnieją jasne dowody naukowe wskazujące, że leki przeciwpsychotyczne typu depot różnią się istotnie od konwencjonalnych form doustnych przy ocenie nawrotu objawów choroby, utraty pacjentów z badania, czy działań niepożądanych. Dalsze wyniki tego przeglądu sugerują, iż leki typu depot w porównaniu z formami doustnymi mogą wiązać się z korzystniejszymi efektami w postaci poprawy całkowitego funkcjonowania pacjentów. Nie było przekonujących dowodów na wyższość któregośkolwiek z preparatów typu depot. Niskie dawki preparatów typu depot były mniej efektywne w porównaniu ze standardowymi dawkami, niemniej wyższe dawki tych leków nie były bardziej skuteczne niż preparaty w formach doustnych. Istnieje wysoka międzyosobnicza zmienność przy ocenie stężenia dawek we krwi przy stosowaniu preparatów długodziałających. W trakcie przestawiania pacjenta z formy doustnej preparatu na formę domięśniową, porównywalne stężenia leku we krwi mogą nie zostać osiągnięte. Może to powodować wczesny nawrót choroby lub słabą odpowiedź na leczenie długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi. Długodziałający rysperydon jest pierwszym, i w trakcie tworzenia niniejszych wytycznych również jedynym dostępnym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym o długodziałającej formule.²

Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, z listopada 2005 roku zaleca w przypadku braku odpowiedzi na leczenie dwoma kolejnymi lekami przeciwpsychotycznymi rozważenie użycia leku o przedłużonym uwalnianiu – gdy chory nie przestrzega terapii, lub kłozapiny, a w przypadku niepowodzenia leczenia kłozapiną należy rozważyć zastosowanie kombinacji leków. Dowody sugerują, że rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do leków typowych powoduje mniej objawów pozapiramidowych.²

International clinical practice guidelines for early psychosis, International Early Psychosis Association Writing Group, British Journal of Psychiatry (2005), 187 (suppl . 48), 120–124 podkreśla, że leczenie przy użyciu leków typu depot należy rozważyć u pacjentów, którzy odmówili leczenia, mają stałe objawy choroby lub doświadczają częstych jej nawrotów, należą do grupy wysokiego ryzyka pod kątem możliwości dokonywania prób samobójczych lub wykazują agresywne zachowanie, a dodatkowo nie angażują się w leczenie. Tego typu praktykę należy stosować nie dłużej niż jest to konieczne, dopóki pacjent nie zaakceptuje konieczności leczenia. Przymusowe leczenie, powinno być często kontrolowane łącznie z planowaniem daty zakończenia tego typu leczenia.²

Australian and New Zealand College of Psychiatrists w dokumencie „Clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders”, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry (2005) uważa, że leki o przedłużonym uwalnianiu powinny być zarezerwowane dla dwóch grup pacjentów: tych, którzy wybrali taki sposób przyjmowania leku (preferowane są leki atypowe o przedłużonym uwalnianiu z uwagi na lepszą tolerancję i zmniejszone ryzyko późnych dyskinez) oraz tych, którzy nie stosują się do zaleceń. Jednakże ten sposób podawania leku powinien być traktowany jako tymczasowy i w miarę możliwości zastąpiony lekami podawanymi doustnie. Podanie leku typowego depot zaleca się, jako ostatnią opcję w ostrych nawrotach schizofrenii, atypowy lek o przedłużonym uwalnianiu może być rozważony jako alternatywa dla kłozapiny u pacjentów słabo współpracujących lub preferujących tego typu leki. Zaleca się najniższe możliwe dawki tego typu leków i długie przedziały czasowe między kolejnym podaniem leku.²

Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, (luty 2004) zaleca długodziałające leki przeciwpsychotyczne u pacjentów z powtarzającymi się nawrotami choroby spowodowanymi brakiem stosowania się do zaleceń lekarza, jak również u osób, które preferują ten sposób podawania leków. U niektórych pacjentów leki o dłuższym okresie eliminacji z organizmu lub długodziałające są opcją, która może poprawić adherencję pacjenta do leczenia lub ograniczyć jej brak. W sytuacji, gdy pacjent doświadcza zaostrzenia objawów psychotycznych podczas przyjmowania leków o przedłużonym uwalnianiu, korzystna może być kontynuacja leczenia z tymczasową suplementacją doustną.²

Od 6 grudnia 2002 Risperdal Consta zalecany jest przez Scottish Medicines Consortium (Risperidone prolonged release injection) do stosowania pod kontrolą psychiatry. Risperdal Consta może być rozważony, jako opcja leczenia u pacjentów wymagających leków atypowych, i u których leki depot są preferowane.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francuski HAS, Commission De La Transparence, od 21 lipca 2010 zaleca 65-procentową refundację Risperdal Consta w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie ustabilizowanych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Ponowna ocena atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych jest obecnie w toku.² 5 maja 2010 Komisja utrzymała refundację w wysokości 65% we wskazaniu leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie ustabilizowanych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. 2 czerwca 2004 zdecydowano o 65 procentowej refundacji rysperydonu, jako pierwszego dostępnego leku atypowego o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniu: leczenie psychoz, zwłaszcza schizofrenicznych, po przełączeniu pacjenta z leczenia doustnego rysperydonem. Leczenie przy jego pomocy może poprawić współpracę pacjenta i zwiększyć rzeczywiste korzyści leczenia w porównaniu z doustnym rysperydonem.²

W marcu 2011 i w lipcu 2004 r. PBAC zarekomendował wpisanie na listę rysperydon depot w leczeniu schizofrenii na podstawie akceptowalnego, ale wysokiego współczynnika efektywności kosztowej.²

Ponadto refundacja preparatów depot zawierających substancję czynną rysperydonum w innych krajach na dzień 5.07.2011 przedstawia się następująco: Australia- refundacja 100%, Risperdal Consta; Czechy – refundacja 100% Risperdal Consta; Dania – refundowany Rispolept Consta, Risperdal Consta; Finlandia – refundowany jest Risperdal Consta; Francja – refundacja 65%, Risperdal Consta; Nowa Zelandia – refundacja 100% Risperdal Consta; Portugalia – refundacja 90% Risperdal Consta, brak refundacji Belivon Consta; Słowacja – refundacja 100% Risperdal Consta; Szwajcaria – refundowany jest Risperdal Consta.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-192/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta® (risperidonum)” w sprawie usunięcia albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h 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.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta (risperidonum)”.

Piśmiennictwo

1.Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta (*risperidonum*)”

2.Raport Nr: AOTM-OT-0252. Rispolept Consta® [risperidonum] w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

3.Charakterystyka Produktu Leczniczego.