

**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)”**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę 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)”.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe świadczą o zadowalającej skuteczności i bezpieczeństwie risperidonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Problem złej współpracy chorego znacznie utrudnia farmakoterapię schizofrenii. Dotychczasowe doświadczenia z opiniowanym lekiem świadczą o jego przydatności w praktyce klinicznej, ponadto żaden inny lek z grupy neuroleptyków II generacji nie jest obecnie dostępny w formie o przedłużonym uwalnianiu. Koszty finansowania produktu Rispolept Consta Rada uważa za akceptowalne, na tle całości budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w schizofrenii.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Risplept Consta® (risperidonum) w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” nr AOTM-OT-0252.¹

Problem zdrowotny

Populacja docelowa obejmuje chorych z rozpoznaniem schizofrenii, u których podczas terapii neuroleptykami nastąpił nawrót objawów psychotycznych w wyniku uporczywego braku współpracy pacjenta z lekarzem.

Schizofrenia jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości. W przebiegu schizofrenii obserwuje się objawy pozytywne – czyli wytwórcze (urojenia, omamy, zaburzenia mowy, dezorganizacja zachowania lub objawy katatonii), negatywne – ubytkowe

(wypalenie, wycofanie się z życia społecznego, brak odczuwania emocji, uczucie obcości, inności, brak motywacji do działania), depresyjne oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Przebieg zaburzeń schizofrenicznych może być ciągły lub epizodyczny, z postępującym lub stabilnym deficytem, albo też może to być jeden, lub więcej epizodów z pełną, lub częściową remisją.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.¹⁻⁵

Brak współpracy pacjenta w leczeniu prowadzi do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego.¹⁻⁵ W opinii ekspertów klinicznych konsekwencjami nieleczonej lub źle leczonej schizofrenii mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie oraz obniżenie jakości życia wynikające z przyczyn innych niż wymienione.¹

Przy światowym wskaźniku chorobowości wynoszącym ok. 1% ogólnej populacji, liczbę chorych w Polsce ocenia się na ok. pół miliona osób. Rocznie na schizofrenię zapada od 15 do 30 na 100 tys. osób. Szacuje się, że 40–50% pacjentów ze schizofrenią nie współpracuje w odpowiednim stopniu z lekarzem.¹

Obecna standardowa terapia

W standardach farmakoterapii schizofrenii wydanych przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006 r.) kontynuację leczenia przeciwpsychotycznego, prowadzonego w okresie ostrych zaburzeń psychotycznych, określa się jako „leczenie podtrzymujące”. Zasadniczymi celami leczenia podtrzymującego są: zmniejszenie ryzyka nawrotu, optymalizacja jakości życia, przywrócenie dawnego poziomu funkcjonowania psychologicznego, optymalizacja funkcjonowania i reintegracja społeczna. 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 m. in. od stanu pacjenta. Okres leczenia podtrzymującego powinien wynosić: po pierwszym epizodzie co najmniej 1-2 lata; po przebytych 2 lub więcej epizodach, co najmniej 5 lat. Często zachodzi konieczność przedłużania tego okresu a u chorych z zachowaniami agresywnymi lub samobójczymi nie zaleca się odstawiania leczenia podtrzymującego. Zaleca się unikanie zmian leku, zmianę należy jednak rozważyć w przypadku wystąpienia powikłań, nieakceptowanych przez pacjenta objawów ubocznych, pojawienia się lub nasilenia objawów pozytywnych, znacznego nasilenia objawów negatywnych oraz braku współpracy ze strony pacjenta. Brak czy niedostateczna dyscyplina przyjmowania leków przeciwpsychotycznych stanowi zasadniczą przyczynę niepowodzenia leczenia podtrzymującego i w rezultacie – nawrotów zaburzeń psychotycznych. Zwiększenie dyscypliny przyjmowania leków można osiągnąć m. in.: poprzez zastosowanie leków, których objawy uboczne i ich nasilenie są nieznaczne, właściwą psychoedukację, monitorowanie programu leczenia czy poprawę wglądu w chorobę. Gdy wymienione działania zawiodą, zdaniem ekspertów wskazane staje się zastosowanie leków w formie „depot”.^{1,5}

Obecnie w Polsce dostępne są klasyczne neuroleptyki o przedłużonym uwalnianiu - zuklopentyksol, flupentyksol, haloperydol, perfenazyna - oraz lek II generacji: olanzapina o przedłużonym uwalnianiu. Z wymienionych leków (w postaci o przedłużonym uwalnianiu) obecnie finansowane ze środków publicznych są zuklopentyksol (wydawany bezpłatnie), flupentyksol (ryczałt) i perfenazyna (bezpłatnie), natomiast nie są finansowane haloperydol i olanzapina. Olanzapina o przedłużonym uwalnianiu (do podawania domięśniowego) uzyskała pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej

w dniu 6 września 2010 r., jednak dotąd nie została objęta refundacją.⁶ W Polsce nie jest obecnie powszechnie stosowany jakikolwiek neuroleptyk II generacji w postaci o przedłużonym uwalnianiu.¹

Opis świadczenia

Produkt leczniczy Rispolept Consta zawiera rysperydon w postaci do głębokich iniekcji domięśniowych. Rysperydon (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX08) jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym; charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ oraz receptorami α₂-adrenergicznymi; nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznymi. Zalecana dawka początkowa wynosi, dla większości pacjentów, 25 mg co 2 tygodnie (w niektórych przypadkach – 37,5 mg). Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 25 mg co 2 tygodnie; dla niektórych pacjentów korzystne może być podanie większej dawki (37,5 lub 50 mg).⁷⁻⁹

Rispolept Consta jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.⁷⁻⁹ Aktualnie produkt ten jest finansowany ze środków publicznych z wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością; lek wydawany jest za opłatą ryczałtową, we wskazaniu zawężonym względem wskazania rejestracyjnego: „Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej, zawierającą

Badanie porównujące rysperydon depot (w dawce, średnio, 47,5 mg, co 15 dni) z zuklopentyksolem (200 mg co 3 tyg.) zostało przeprowadzone w subpopulacji pacjentów ze schizofrenią i współistniejącym uzależnieniem, co w pewnym stopniu ogranicza możliwość uogólnienia jego wyników na populację docelową (jakkolwiek udział osób uzależnionych w populacji pacjentów ze schizofrenią, źle współpracujących z lekarzem, może być znaczny). Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść leczenia rysperydonem depot, odnotowano w zakresie redukcji objawów schizofrenii w skali PANSS (*The Positive and Negative Syndrome Scale*) o przynajmniej 20% względem poziomu wyjściowego [OR= [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]); NNT= [REDACTED] (95% CI: [REDACTED])] oraz w zakresie prawdopodobieństwa uczestnictwa w >75% sesji terapeutycznych (specjalnych sesji terapii dla pacjentów z współistniejącym uzależnieniem) [OR = [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]); NNT= [REDACTED] (95% CI: [REDACTED])]. Stosowanie rysperydonu depot było związane również z istotnie większą poprawą w zakresie występowania objawów, wyrażoną liczbą punktów w skali PANSS ogółem, PANSS-N (objawy pozytywne), PANSS-G (objawy negatywne) oraz liczbą sesji terapeutycznych, w których uczestniczył pacjent. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących punktów końcowych: powtórna hospitalizacja z powodu zaostrzenia objawów psychotycznych, utrata pacjentów z badania, poprawa stanu pacjenta w skali PANSS-G (objawy ogólne).^{1,10}

W porównaniu z placebo, w 3-miesięcznym okresie obserwacji, wykazano skuteczność rysperydonu depot (25 i 50 mg co 2 tyg.) w zakresie następujących punktów końcowych: wystąpienie odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako redukcja wyniku w skali PANSS o minimum 20%), utrata pacjentów z badania ogółem, średnia zmiana liczby punktów w skali PANSS ogółem, PANSS-P, PANSS-N i CGI (*Clinical Global Impression*) oraz poprawa jakości życia w dwóch (w grupie leczonej w dawce 50 mg) lub sześciu (w grupie leczonej w dawce 25 mg) domenach kwestionariusza SF-36. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem ryzyka zgonu w wyniku urazu i ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.^{1,11,12} Wyniki długookresowych badań obserwacyjnych są spójne i wskazują na statystycznie istotną poprawę stanu pacjentów, mierzoną względem wartości początkowych w różnorodnych skalach oceny objawów.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z badaniami włączonymi do przedstawionego przeglądu systematycznego, stosowanie rysperydonu depot związane jest z istotnie mniejszym nasileniem objawów pozapiramidowych niż leczenie zyklopentyksolem depot [różnica średnich wyników w skali ESRS: -1,61 (95% CI: []; [])], jak również istotnie niższą częstością przyjmowania leków przeciwparkinsonowskich [27% vs 48,5%; $p < 0,01$].^{1,10}

W badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, że osłabienie objawów pozapiramidowych (będących skutkiem leków przyjmowanych przez pacjentów przed włączeniem do badania), mierzonych w skali ESRS ogółem i podskali dyskinezy, jest istotnie większe w grupie leczonych rysperydonem depot w dawce 25 mg (dla dawki 50 mg różnica nie była istotna). Pod względem częstości objawów pozapiramidowych i przyrostu masy ciała nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między rysperydonem depot a placebo. U leczonych rysperydonem depot w dawce 50 mg częściej występowało zmęczenie, rzadziej natomiast pobudzenie, psychoza, niepokój i urazy.^{1,11,12}

W 18-miesięcznej obserwacji, u pacjentów leczonych rysperydonem depot najczęściej występowały: 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%). Średni przyrost masy ciała w stosunku do wartości początkowej był statystycznie istotny; nie stwierdzono jednak istotnego wzrostu średniej wartości wskaźnika BMI.^{1,13} Po 24 miesiącach terapii najczęściej obserwowano „zaburzenia psychiczne” (9%) i zaburzenia układu nerwowego (7%). U mniej niż 4% pacjentów występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przyrost masy ciała, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej oraz zaburzenia układu rozrodczego.^{1,14}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę ekonomiczną, w której

[redacted]

W opinii Rady Konsultacyjnej wybór komparatora nie był prawidłowy, ponieważ [redacted] nie jest rzeczywistą opcją dla stosowania opiniowanego produktu leczniczego. W porównaniu z aktywnym leczeniem (np. klasycznym neuroleptykiem w postaci depot) efekt kliniczny w grupie kontrolnej byłby lepszy niż w przypadku [redacted] – wobec czego inkrementalny współczynnik efektywności kosztów oszacowany względem alternatywnej terapii byłby mniej korzystny dla rysperydonu depot niż sugerują wyniki przedstawionej analizy.¹

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie wpływu na budżet przyjęto założenie, że [redacted]

[redacted]. Liczebność populacji docelowej (w scenariuszu aktualnym leczonych opiniowanym preparatem) oszacowano na [redacted], na podstawie [redacted]

Pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania rysperydonu depot w leczeniu schizofrenii wydały agencje w Australii (PBAC; 2011), Francji (HAS; 2010) i Szkocji (SMC; 2002).¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Rispolept Consta® (risperidonum) w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” nr AOTM-OT-0252. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, wrzesień 2011.
2. Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. *Przew Lek* 2004; 5: 52-59.
3. Fenton W S, Blyrer CR, Heinssen RK. Determinants of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings. *Schizophrenia Bulletin* 1997, Vol. 23, No. 4.
4. Marmurowska-Michałowska H., Dubas-Ślemp H, Skubis P, Wieczerek-Jarząbek M, Libera A, Małaj G, Kochański A, Brak współpracy w leczeniu u chorych na schizofrenię paranoidalną i zaburzenia schizoafektywne - analiza porównawcza. *Badania nad Schizofrenią*. 2006, str. 305-318.
5. Jarema M., Kiejna A, Landowski J, Meder J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. - Grupa Robocza powołana przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dla opracowania Standardów Leczenia w Psychiatrii. Standardy Leczenia Farmakologicznego Schizofrenii. *Psychiatria Polska*. 2006, tom XL, numer 6, str. 1171-1205.
6. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (ZypAdhera®) w leczeniu 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, jako świadczenia gwarantowanego.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Rispolept Consta, 25 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Rispolept Consta, 37,5 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Rispolept Consta, 50 mg, mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
10. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry*. 2006 Jul; 51(8):531-9.
11. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2003 Jun; 160(6):1125-32.
12. Nasrallah HA, Duchesne I, Mehnert A, Janagap C, Eerdekens M. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):531-6. Erratum in: *J Clin Psychiatry*. 2004 Aug;65(8):1150.
13. Llorca PM, Sacchetti E, Lloyd K, Kissling W, Medori R. Long-term remission in schizophrenia and related psychoses with long-acting risperidone: results obtained in an open-label study with an observation period of 18 months. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jan;46(1):14-22.
14. Olivares JM, Peuskens J, Pecenek J, Ressler S, Jacobs A, Akhras KS; e-STAR Study Group. Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2197-206.