



**Stanowisko nr 47/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych kwetiapiny
(Ketrel®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kwetiapiny (Ketrel®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Kwetiapina jest lekiem z grupy atypowych neuroleptyków, stosowanym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Ma ona udowodnioną skuteczność w tym wskazaniu oraz potencjalnie dużą przydatność kliniczną. Obecnie brak jest dowodów naukowych na przewagę kwetiapiny nad innymi lekami z grupy atypowych neuroleptyków, których finansowanie we wnioskowanym wskazaniu rekomendowała Rada Konsultacyjna, stąd lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych na podobnych zasadach.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-285/JO/09 z dnia 31 marca 2009r.), na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentacji został przekazany do AOTM 2 kwietnia 2009 r.

Problem zdrowotny

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) obejmuje grupę nawracających zaburzeń afektywnych, w których przebiegu występują przeciwstawne zaburzenia nastroju i aktywności: zespoły depresyjne i maniakalne lub stany hipomanii. U większości chorych epizody objawowe są oddzielone okresami zdrowia (remisja), u części pojawiają się one bezpośrednio po sobie. Epizody manii charakteryzują się podwyższeniem nastroju i napędu z jednoczesnym brakiem krytycyzmu. Depresja przebiega z obniżeniem nastroju, ogólnym zniechęceniem i jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu poprzez próby samobójcze. ChAD znacznie zaburza funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie. Rozróżnia się typ I choroby, w którym występuje przynajmniej jeden epizod manii w ciągu życia pacjenta, przemiennie z epizodami depresji oraz typ II, w którym okresy hipomanii przeplatają się z epizodami depresji. Szczególnie ciężką odmianą choroby afektywnej dwubiegunowej jest postać z szybką zmianą faz (rapid cycling). Charakteryzuje się ona występowaniem co najmniej 4 epizodów chorobowych (maniakalnych, depresyjnych lub mieszanych) w ciągu roku. Ocenia się, że występuje ona u 10–20% pacjentów z ChAD.¹

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Na typ I ChAD choruje 1–2 proc. populacji, natomiast rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w których występują stany hipomaniakalne lub inne cechy dwubiegunowości (typ II ChAD) może sięgać nawet 4–5 proc. populacji.¹

Obecna standardowa terapia

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej polega głównie na odpowiednio dobranej farmakoterapii, modyfikowanej w zależności od aktualnej fazy schorzenia oraz odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Celem jest zapobieganie epizodom manii i depresji oraz leczenie zaburzeń nastroju w okresie objawowym. Podstawą terapii ChAD są leki normotymiczne, (stabilizujące nastrój). Są to leki skuteczne w ostrym epizodzie manii lub depresji, które jednocześnie mają działanie profilaktyczne i nie powodują pogorszenia w żadnym z istotnych elementów choroby afektywnej dwubiegunowej. Do klasycznych leków normotymicznych zaliczane są sole litu oraz leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, walproinian, lamotrygina). Potencjał normotymiczny wykazują również atypowe leki przeciwpsychotyczne, jak risperidon, olanzapina, klozapina i aripiprazol. Jako leczenie wspomagające, w ChAD są stosowane klasyczne neuroleptyki, które mogą powodować obniżenie nastroju oraz leki przeciwdepresyjne, które mogą sprzyjać występowaniu stanów manii.¹

Proponowana terapia

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym oddziałującym na wiele receptorów. Kwetiapina wykazuje większe powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT₂) niż do receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Kwetiapina wykazuje duże powinowactwo do receptora histaminowego (H₁) i adrenergicznego alfa₁ oraz mniejsze do receptora adrenergicznego alfa₂. Praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych i muskarynowych.²

Kwetiapina jest wskazana w ostrych i przewlekłych zaburzeniach psychicznych, w tym schizofrenii, podczas gdy niniejszy wniosek dotyczy tylko ChAD.^{2,3}

Kwetiapina powinna być stosowana dwa razy na dobę, niezależnie od posiłku. Zalecana dawka dobową preparatu to 50 mg (1 dzień), 100mg (2 dzień), 200mg (3 dzień), 300mg (4 dzień). Od czwartego dnia zalecana dobową dawkę powinna wynosić od 300mg do 450mg. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerowania leku przez pacjenta, dawka może być modyfikowana w zakresie od 150mg do 750 mg na dobę.²

Preparat Ketrel® jest lekiem generycznym.⁴

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawiono przegląd systematyczny 17 badań klinicznych porównujących kwetiapinę w monoterapii lub terapii skojarzonej do placebo lub aktywnego komparatora (soli litu lub walproinianów). Brak jest natomiast badań bezpośrednio porównujących kwetiapinę do innych atypowych neuroleptyków stosowanych w tym wskazaniu oraz porównań monoterapii kwetiapinę do aktywnego komparatora. Wyniki badań wyrażono za pomocą skal stosowanych standardowo w ocenie pacjentów z ChAD, m.in. YMRS, MADRS, CGI, HAM-D.³

W porównaniu do placebo, kwetiapina okazała się istotnie skuteczniejsza w leczeniu zaostrzeń ChAD, zarówno manii jak i depresji, w niemal wszystkich analizowanych badaniach. Ponadto, kwetiapina skutecznie zapobiegała wystąpieniu ponownego epizodu depresyjnego.³

Dodanie kwetiapiny do soli litu lub walproinianu poprawiało wyniki leczenia manii, ale dowody naukowe nie były już tak jednoznaczne jak w porównaniu do placebo. Natomiast w profilaktyce nawrotów depresji, w terapii skojarzonej, kwetiapina istotnie poprawiała wyniki leczenia. Jedno badanie kliniczne wskazywało również na skuteczność terapii skojarzonej z kwetiapiną w profilaktyce nawrotów manii.³

Należy jednak pamiętać, że ryzyko braku odpowiedzi na leczenie manii w monoterapii kwetiapiną sięga 50-60%, a w przypadkach wymagających terapii skojarzonej nawet 65-75%, natomiast w przypadku depresji, w monoterapii, ryzyko to oscyluje w okolicach 60%.³

Wydaje się, że ze względu na efektywność kwetiapiny w zapobieganiu wystąpieniu zaostrzeń ChAD oraz skuteczność w leczeniu opornych epizodów depresyjnych, jest to lek o potencjalnie dużej przydatności klinicznej, wyróżniający się na tle innych atypowych neuroleptyków.⁵

Bezpieczeństwo terapii

Najczęściej występującymi, a jednocześnie najbardziej istotnymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w krótkoterminowych kontrolowanych badaniach kwetiapiny były senność (17,5%), zawroty głowy (10%), zaparcia (9%), niedociśnienie ortostatyczne (7%), suchość błon śluzowych jamy ustnej (7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (6%).²

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że kwetiapina może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: suchości w ustach, nudności, zawrotów głowy, zaparcie, senności, nadmiernego spokoju, zmęczenia, wzrostu masy ciała, hipotonii, astenii.³

Istnieją doniesienia z Kanady, o związku terapii kwetiapiną z wystąpieniem dziewięciu przypadków zapalenia trzustki oraz jedenastu przypadków trombocytopenii.⁶

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiono dwa warianty analizy ekonomicznej, opisujące stosowanie kwetiapiny w profilaktyce zaostrzeń ChAD, w monoterapii lub w skojarzeniu z litem albo z walproinianem. Przy założeniu odpłatności ryczałtowej, koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wyniósł w monoterapii ok. 22 tys. zł, a w leczeniu skojarzonym ok. 27,5 tys. zł w horyzoncie 35 letnim. Wyniki były wrażliwe na koszt kwetiapiny oraz efektywność kliniczną leczenia profilaktycznego.³

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że finansowanie kwetiapiny na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi kosztami rzędu 90 tys. zł w pierwszym roku, 190 tys. w drugim i 300 tys. zł w trzecim roku refundacji. Na wyniki te silnie wpływał koszt kwetiapiny.³

Szkockie SMC rekomenduje finansowanie kwetiapiny, w postaci innego preparatu niż Ketrel®, w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym epizodów manii.⁷

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowania ze środków publicznych kwetiapiny (Ketrel®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej na podobnych zasadach, jak inne neuroleptyki atypowe.

Piśmiennictwo:

1. Rybakowski J., Choroba afektywna dwubiegunowa - współczesne poglądy na leczenie. Przewodnik Lekarza 2005; 4: 59-65
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketrel
3. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
4. Strony internetowe Ministerstwa Zdrowia
5. Stanowisko eksperckie Prof. Janusza Rybakowskiego, Przewodniczącego Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
6. Canadian Adverse Reaction Newsletter, volume 17, issue 2, April 2007.
7. Scottish Medicines Consortium, Quetiapine (Seroquel), July 2004.