



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**ZELDOX<sup>®</sup> (ziprasidone)**  
**w leczeniu schizofrenii**  
**(analiza weryfikacyjna)**

Raport Nr: AOTM-OT-0249

Warszawa, luty 2010

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej wzięli udział ze strony Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]  
[REDACTED]

W analizie wykorzystano stanowisko uzyskane od:

- [REDACTED] otrzymane dnia 13.01.2010r.
- [REDACTED] otrzymane dnia 25.01.2010r.
- [REDACTED] otrzymane dnia 13.01.2010r.

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnych konfliktów interesów <poza poniższymi>:

[REDACTED]

[REDACTED]

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Problem zdrowotny .....	8
2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	9
2.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	10
2.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski .....	10
2.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie [na podstawie stanowiska ekspertów] .....	10
2.2.	Interwencja wnioskowana .....	10
2.3.	Komparatory [na podstawie stanowiska ekspertów] .....	11
2.3.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach .....	11
2.3.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję .....	11
2.3.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce .....	11
2.3.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce .....	11
2.3.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce .....	12
2.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	12
3.	Rekomendacje technologii wnioskowanej .....	16
3.1.	Rekomendacje kliniczne .....	16
3.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	21
4.	Finansowanie ze środków publicznych .....	23
4.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
4.1.1.	Technologia wnioskowana .....	23
4.1.2.	Komparatory .....	23
4.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	25
5.	Wnioski z dowodów naukowych .....	26
5.1.	Analiza efektywności klinicznej .....	26
5.1.1.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	26
5.1.1.1.	Efektywność kliniczna .....	27
5.1.1.2.	Bezpieczeństwo .....	35
5.1.1.2.1.	Informacje z wniosku .....	35
5.1.1.2.2.	Informacje z ChPL .....	35
5.1.1.2.3.	Informacje z innych źródeł .....	37
5.2.	Analiza ekonomiczna .....	49
5.2.1.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	49
5.2.2.	Wyniki .....	50
5.3.	Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej .....	53
5.3.1.	Możliwe opcje finansowania i ich konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego .....	53
5.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	53

---

5.3.3. Wyniki .....	53
5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	55
6. Podsumowanie .....	56
6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	56
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	56
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej .....	56
7. Załączniki .....	60

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia wniosku do MZ (RR-MM-DD):

Nie dotyczy

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM oraz znak zlecenia (RR-MM-DD):

2009-09-01 MZ-PLE-460-8365-61-  
GB/09;  
2009-10-21 MZ-PLE-460-8365-  
93/GB/09

Data ostatecznego uzupełnienia tematu (RR-MM-DD):

Nie dotyczy

### Typ zlecenia:

- x o o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust.5, art. 31h Ustawy
- x o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e 1, art. 31f ust.5, art. 31h Ustawy

### Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- x opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

### Wnioskowana technologia medyczna:

Zeldox (ziprasidone)

### Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Schizofrenia

### Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia  
ul. Miodowa 15, 00-952 Warszawa  
Polska

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Ul. W. Rzymowskiego 28

02-697 Warszawa, Polska

Tel. +48/22 335 61 00

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1. chlorpromazyna

- Fenactil (*Chlorpromazinum*)/ KUTNOWSKIE Z.F. "POLFA" S.A., POLSKA/ JELFA S.A. P.F., POLSKA/ UNIA ZAKŁ.FARMACEUTYCZNE, POLSKA
- Fenactil (*Chlorpromazini hydrochloridum*)/ WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

2. haloperidol

- Haloperidol, Haloperidol WZF, Haloperidol WZF 0,2% (*Haloperidolum*)/ WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
- Haloperidol UNIA (*Haloperidolum*)/ UNIA ZAKŁ.FARMACEUTYCZNE, POLSKA
- Decaldol (*Haloperidoli decanoas*)/ WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
- Haloperidol (*Haloperidolum*)/GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
- Haloperidol Decanoat (*Haloperidoli decanoas*)/ GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY

3. flupentiksol

- Fluaxol, Fluaxol Depot (*Flupentixolum*)/ H.LUNDBECK A/S, DANIA

4. lewomepromazyna

- Tisercin (*Levomepromazini hydromaleas*)/ EGIS PHARMACEUTICALIS PLC, WĘGRY

5. perazyna

- Peragal, Peragal (Perazyna) (*Perazinum*)/ FSP GALENA, POLSKA
- Perazin 0,025, 0,1/HASCO-LEK PPF, POLSKA
- Pernazinum / LABOR F.CH.S.P., POLSKA

6. perfenazyna

- Trilafon, Trilafon enanthate (*Perphenazini enanthas*)/ SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA

7. zuklopentiksol

- Clopixol, Clopixol Acuphase, Clopixol Depot (*Zuclopenthixolum*)/ H.LUNDBECK A/S, DANIA

8. amisulpryd

- Alzin 50, Alzin 100, Alzin 200, Alzin 400 (*Amisulpridum*)/ FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
- Amisulpride Teva (*Amisulpridum*)/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
- Solian (*Amisulpridum*)/ SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA

9. aripiprazol

- Abilify (*Aripiprazolum*)/ OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD, WIELKA BRYTANIA

10. olanzapina

- Lanzapin (Olanzapin Nuclus) (*Olanzapinum*)/ BIOGENED S.A., POLSKA
- Olanzafloc (*Olanzapinum*)/ HEXAL AG, NIEMCY

11. risperidon

- Apo-Risperid (*Risperidonum*)/ APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
- Disaperid (*Risperidonum*)/ŁÓDZKIE PRZED.FARM. POLON SP. Z O.O., POLSKA
- Doresol 1, Doresol 2, Doresol 3, Doresol 4, Doresol 6 (*Risperidonum*)/ JELFA S.A. P.F., POLSKA
- Galperinon (*Risperidonum*)/FSP GALENA, POLSKA
- Lioxam 1mg, 2mg, 3mg, 4mg (*Risperidonum*)/GRUNENTHAL POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
- Mepharis 1, 2,3 ,4 (*Risperidonum*)/MEPHA LDA, PORTUGALIA
- Mepharis S 0,5, Mepharis S 1, Mepharis S 2 (*Risperidonum*)/ NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
- Nodir (*Risperidonum*)/POLFARMEX S.A., POLSKA
- Orizon (*Risperidonum*)/ ORION CORPORATION, FINLANDIA
- Ranperidon (*Risperidonum*)/RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
- Ridonex (*Risperidonum*)/ GEDEON RICHTER PLC., WĘGRY
- Rileptid 1, Rileptid 2, Rileptid 3, Rileptid 4 (*Risperidonum*)/ EGIS PHARMACEUTICALIS LTD., WĘGRY
- Rinter (*Risperidonum*)/ INGERS INDUSTRIAL SOLUTIONS S.R.O., CZECHY/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
- Risnia -1, Risnia -2, Risnia -3, Risnia -4 (*Risperidonum*)/ CIPLA LTD., INDIE
- Rispen 1, 2, 3, 4 (*Risperidonum*)/ZENTIVA A.S. PRAHA, CZECHY

- Risperat (*Risperidonum*)/ SANDOZ GMBH, AUSTRIA
  - Risperatio 1, 2, 3, 4 (*Risperidonum*)/RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
  - Risperatio Oro (*Risperidonum*)/ NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
  - Risperidon AURUS (Rispefar) (*Risperidonum*)/ QUISISANA PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
  - Risperidon Medochemie (*Risperidonum*)/ MEDOCHEMIE LTD, CYPR
  - Risperidon Specifar (*Risperidonum*)/ SPECIFAR PHARMACEUTICALS S.A., GRECJA
  - Risperidon TAD (*Risperidonum*)/ TAD PHARMA GMBH, NIEMCY
  - Risperidon Vipharm (*Risperidonum*)/ VIPHARM S.A., POLSKA
  - Risperidone -1A (*Risperidonum*)/ 1 A PHARMA GMBH, NIEMCY
  - Risperidone BMM Pharma 0,5, Risperidone BMM Pharma 1, Risperidone BMM Pharma 2, Risperidone BMM Pharma 3, Risperidone BMM Pharma 4, Risperidone BMM Pharma 6 (*Risperidonum*)/ LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O. , POLSKA
  - Risperidone Hexal 0,25, Risperidone Hexal 6 (*Risperidonum*)/ HEXAL AG, NIEMCY
  - Risperidone-Arrow 1, 2, 3, 4, 6 (*Risperidonum*)/ARROW GENERICS LIMITED, WIELKA BRYTANIA
  - Risperiwin (Rispewin 1 mg, 2mg, 3mg, 4mg) (*Risperidonum*)/ WINTHROP MEDICAMENTS, FRANCJA
  - Risperon (*Risperidonum*)/LEK-AM SP. Z O.O. P.F., POLSKA
  - Rispidimed 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg (*Risperidonum*)/ REGIOMEDICA GMBH, NIEMCY
  - Risprofren (*Risperidonum*)/BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
  - Rispolept, Rispolept Consta (*Risperidonum*)/ JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
  - Rispolept Quicklet (*Risperidonum*)/ JANSSEN FARMACEUTICI S.P.A, WŁOCHY; JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
  - Rispolux 0,25, Rispolux 1 mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg (*Risperidonum*) SANDOZ GMBH, AUSTRIA
  - Risset 1, 2, 3, 4 (*Risperidonum*)/ PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA; FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
  - Ryspolit (*Risperidonum*)/ ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA
  - Speridan 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg (*Risperidonum*)/ ACTAVIS HF., ISLANDIA
  - Stadarisp, Stadarisp 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 (*Risperidonum*)/ STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
  - Symperid (*Risperidonum*)/ SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
  - Torendo 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, Torendo Q-Tab 0,5 (*Risperidonum*)/ NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
  - Torendo Q-Tab 0,5, Torendo Q-Tab 1 mg, Torendo Q-Tab 2 mg (*Risperidonum*)/KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
  - Ziperid (*Risperidonum*)/ ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
12. sertindol
- Serdolect (*Sertindolum*)/H.LUNDBECK A/S, DANIA
13. ziprasidone
- Zypsila (*Ziprasidonum*) KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
14. klozapina
- ClozaLek 100, 200, 25, 50 (*Clozapinum*)/ LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA
  - Clozapine 25 Hexal, Clozapine 50 Hexal, Clozapine 100 Hexal (*Clozapinum*)/ HEXAL AG, NIEMCY
  - Clozapine 25, 50 (*Clozapinum*)/KUTNOWSKIE Z.F. "POLFA" S.A., POLSKA
  - Klozapol (*Clozapinum*)/ANPHARM S.A. WARSZAWA, POLSKA
  - Leponex (*Clozapinum*)/ NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SZWAJCARIA
15. flufenazylna
- Mirenil (*Fluphenazinum*)/ JELFA S.A. P.F., POLSKA
- AWI, 2, 3

## 2. Problem decyzyjny

22 maja 2007 roku AOTM otrzymała pismo od MZ z prośbą o weryfikację analiz farmakoekonomicznych złożonych przez firmę Pfizer Polska, dotyczących zastosowania Zeldoxu® w schizofrenii lekoopornej, w zakresie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, porównania z istotnymi opcjami terapeutycznymi i liczebności docelowej populacji w związku z pracami nad nowelizacją listy leków refundowanych (pismo znak: MZ-PL-4650-5030-1/CK/07).

9 lipca 2007 roku AOTM wysłała pismo do MZ dotyczące niezgodności z wytycznymi analizy klinicznej i ekonomicznej preparatu Zeldox® otrzymanej od firmy Pfizer (pismo znak: AOTM/DN/1390/2007).

1 września 2007 roku wykonano raport wstępny dotyczący zastosowania Zeldoxu® (zyprazydonu) w leczeniu schizofrenii lekoopornej.

6 września 2007 roku Rada Konsultacyjna wydała negatywną rekomendację (uchwała 02/2007 RK AOTM) w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem Zeldox®.

W listopadzie 2007 roku preparat Zeldox® został wpisany na wykaz leków i wyrobów medycznych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej osobom chorym na schizofrenię zgodnie z rozporządzeniem MZ.

13 maja 2008 AOTM otrzymała pismo z MZ zlecające ponowną ocenę produktu Zeldox® (pismo znak: MZ-PL-4650-6727-1/KL/08) (brak załączonych aktualnych analiz).

30 lipca 2009 AOTM otrzymało pismo z prośbą MZ o wykonanie *rapid review* dotyczącego zastosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii – analiza efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania (pismo znak: MZ-PL-460-8365-48/GB/09). 1 września, 9 września i 21 października 2009 roku otrzymano od MZ pisma modyfikujące kolejne zlecenia dotyczące preparatu Zeldox®.

Ostatecznie problem decyzyjny dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej preparatu Zeldox® (*ziprasidonum*) we wskazaniu schizofrenia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych na podstawie art. 31e ust. 1 oraz art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (pismo Pana Marka Twardowskiego Podsekretarza Stanu MZ z dnia 21 października 2009r. znak: MZ-PL-460-8365-93/GB/09).

AW 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13

### 2.1. Problem zdrowotny

**Schizofrenia (kod ICD-10: F20-F29)** jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości.

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10: zaburzenia schizofreniczne cechują się w szczególności, podstawowymi i charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i spostrzegania oraz niedostosowanym i spłyconym afektem. Jasna świadomość i sprawność intelektu są zwykle zachowane, choć z czasem mogą powstawać pewne deficyty poznawcze. Przebieg zaburzeń schizofrenicznych może być albo ciągły, albo epizodyczny, z postępującym lub stabilnym deficytem, albo też może to być jeden, lub więcej epizodów z pełną, lub częściową remisją. 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.

Rozpoznanie schizofrenii nie należy stawiać jeżeli obecne są liczne objawy depresyjne lub maniakalne, chyba że objawy schizofreniczne wyraźnie poprzedzają zaburzenia afektywne. Schizofrenii nie należy również rozpoznawać w przypadku występowania poważnej choroby mózgu lub w obecności stanów zatrucia substancjami, lub ich odstawienia.

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.

AW-14 oraz [www.portamed.pl](http://www.portamed.pl)

Początek choroby najczęściej występuje wcześnie, 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, wśród teorii mówiących o przypuszczalnych przyczynach choroby wymienić należy teorię dotyczącą mikrouszkodzeń mózgu, zakażeń, teorie biochemiczne (dopaminowa, serotoninowa, glutaminowa, noradrenalinowa i inne) oraz teorie genetyczne. Istnieje pewna rodzinna skłonność do zaburzeń psychotycznych, ale nie można uznać, że schizofrenia jest chorobą dziedziczną. Przypisuje się pewną rolę czynnikom rodzinnym, warunkom wychowawczym, czynnikom środowiskowym, ale są to czynniki predysponujące, a nie przyczyna schorzenia.

AW-14

Schizofrenia charakteryzuje się wysoką chorobowością, 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.

AW-15

### **Epidemiologia**

Choroba dotyczy ok. 1 proc. populacji całego świata, liczbę chorych w Polsce ocenia się na ok. pół miliona osób. Statystycznie zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie.

AW 14, 15

Wyróżnia się następujące typy schizofrenii: typ paranoidalny, typ hebefreniczny, typ katatoniczny, typ nieodróżnicowany, depresja poschizofreniczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, inne postacie schizofrenii. Szacunkowo liczba chorych na schizofrenię w Polsce to 380 000, z czego ok. 250 000 jest leczonych farmakologicznie, z czego ok. 20% (czyli około 50 000 osób) powinno przyjmować leki II generacji.

AW-1

### **Aspekty funkcjonowania społecznego związane ze schizofrenią**

Chorzy nie leczeni lub źle leczeni często nie są zdolni do samodzielnej egzystencji, wymagają pomocy przy wykonywaniu prostych czynności życiowych, bardzo często korzystają ze świadczeń rentowych, chorują przewlekłe a ich chorobie towarzyszy znaczne obniżenie jakości życia.

AW-1

Chorzy przewlekłe na schizofrenię przestają czerpać radość z życia, obniżona staje się ich zdolność odczuwania. Tracą przyjaźń, zdolność obcowania ze środowiskiem, możliwość nauki, wykonywania pracy zawodowej, porozumiewania się. Obniżeniu ulega wszelka ich aktywność, bo niewiele rzeczy sprawia im przyjemność. Pojawia się nadmierny krytycyzm, poczucie małej wartości, poczucie beznadziejności, znacznie wzrasta zagrożenie próbą samobójczą.

AW-14

## **2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne**

**Polska:** Zeldox® 20, 40, 80 mg : 20.05.2003, 60 mg: 17.03.2004, procedura narodowa  
AW-16

**USA:** Zeldox® 20, 40, 60, 80 mg – 05.02.2001; 20 mg/ml (roztwór do wstrzykiwań) – 21.06.2002; 10 mg/ml (roztwór do wstrzykiwań) – 29.03.2006  
AW-17

**Hiszpania** – styczeń 2006  
AW-18

**Kanada** – sierpień 2007  
AW-19

**Australia** – październik 2001 (schizofrenia i powiązane psychozy), wrzesień 2006 (rozszerzenie o monoterapię w leczeniu epizodu manii lub epizodu mieszanego o umiarkowanym nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej).

AW-20

**Szwecja** – 10.06.1998

AW-21

**Austria, Dania, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Luksemburg, Portugalia, Norwegia** – 21.12.2001

AW-21

### 2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zyprazydon jest wskazany w leczeniu schizofrenii i epizodu manii lub epizodu mieszanego, o umiarkowanym nasileniu, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Lekarz przepisujący lek, powinien brać pod uwagę fakt, że zyprazydon może wydłużać odstęp QT.

AW-16

### 2.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Schizofrenia

### 2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie [na podstawie stanowiska ekspertów]

Schizofrenia: typ paranoidalny, typ hebefreniczny, typ katatoniczny, typ niezróżnicowany, depresja psychotyczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, inne postaci schizofrenii. AW-1

Schizofrenia – AW-2, 22

## 2.2. Interwencja wnioskowana

### Wnioskowana technologia:

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne indolu. Kod ATC: N05AE04.

**Zeldox® (chlorowodorek zyprazydonu)** jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym dostępnym w Polsce w formie kapsułek do stosowania doustnego oraz zastrzyków domięśniowych. Zyprazydon ma duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych ( w porównaniu z dopaminergicznymi) typu 2A (5HT2A). W badaniach z zastosowaniem metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) stwierdzono, że 12 godzin po zastosowaniu pojedynczej dawki zyprazydonu, wynoszącej 40 mg, blokada obejmowała ponad 80% receptorów typu 5HT2A oraz ponad 50% receptorów typu D2. Zyprazydon działa także na receptory serotoninerdyczne 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A, przy czym jego powinowactwo do miejsc wiążących tych receptorów jest równe lub większe od powinowactwa do receptora typu D2. Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i noradrenaliny. Zyprazydon ma również umiarkowane powinowactwo do receptorów histaminowych typu H1 i receptorów typu alfa 1. Zyprazydon wykazuje nieistotne powinowactwo do receptorów muskarynowych typu M1. Zyprazydon wykazywał działanie antagonistyczne zarówno w stosunku do receptorów serotoninerdycznych 2A (5HT2A), jak i receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2). Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo efektem skojarzenia powyższych aktywności antagonistycznych. Zyprazydon jest ponadto silnym antagonistą receptorów 5HT2C i 5HT1D oraz agonistą receptorów 5HT1A, hamuje także neuronalny wychwyty zwrotny noradrenaliny i serotoniny.

### Dawkowanie:

Stosowanie u dorosłych:

Zalecana dawka w ostrych stanach występujących w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Lek przyjmuje się w czasie posiłku. W zależności od stanu klinicznego pacjenta dawka ta może być następnie zwiększona maksymalnie do 80 mg dwa razy na dobę. Jeżeli jest to wskazane, największa zalecana dawka może być stosowana już od trzeciej doby leczenia. Jest szczególnie istotne, aby nie przekraczać maksymalnej dawki leku, ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa zyprazydonu w dawkach powyżej 160 mg/dobę, a stosowanie leku wykazuje związek z zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT.

W leczeniu podtrzymującym u pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę; w wielu przypadkach wystarcza dawka 20 mg dwa razy na dobę. Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku mniejszej dawki początkowej nie jest rutynowo wskazane, jednak należy rozważyć takie postępowanie u pacjentów powyżej 65 lat, jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne. Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek: nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u tych pacjentów. Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby: u pacjentów z niewydolnością wątroby - należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki leku. AW-16

### 2.3. Komparatory [na podstawie stanowiska ekspertów]

Leki przeciwpsychotyczne I generacji (klasyczne): chlorpromazyna, haloperidol, flupentiksol, lewomepromazyna, perazyna, perfenazyna, zuklopentiksol) oraz leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, risperidon, sertindol) – AW 1, 2

Neuroleptyki klasyczne, m.in. flufenazyna, stelazyna, fenactil – AW-2

Leki przeciwpsychotyczne typowe i atypowe – AW-22

#### 2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

Obecnie w leczeniu farmakologicznym schizofrenii stosuje się leki przeciwpsychotyczne I generacji (klasyczne: chlorpromazyna, haloperidol, flupentiksol, lewomepromazyna, perazyna, perfenazyna, zuklopentiksol) oraz leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, risperidon, sertindol, zyprazydon) – AW-1

Aripiprazol, amisulpryd, sertindol, zyprazydon – AW-2

Leki przeciwpsychotyczne typowe i atypowe – AW-22

#### 2.3.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

„Leczenie farmakologiczne schizofrenii polega na doborze indywidualnym leku dla potrzeb chorego. Teoretycznie, każdy lek może być stosowany do leczenia każdego chorego, w praktyce każdy chory wymaga dobrania leku do jego potrzeb (adekwatnych do stanu psychicznego). Dlatego nie można uznać, że są to medyczne technologie zastępcze” – AW-1

Aripiprazol, amisulpryd, sertindol – AW-2

„Ziprasidon posiada specyficzny profil działania farmakologicznego, odmienny od innych leków atypowych i nie ma odpowiednika, który mógłby go zastąpić w określonych sytuacjach klinicznych” – AW-22

#### 2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

„Chlorpromazyna i haloperidol są najtańszymi lekami przeciwpsychotycznymi, ale nie można ich porównać z wnioskowanymi technologiami” – AW-1

Typowe leki neuroleptyczne – AW-22

Neuroleptyki klasyczne, m.in. flufenazyna, stelazyna, fenactil – AW-2

#### 2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

„Skuteczność przeciwpsychotyczna zależy od trafnego doboru leku dla danego chorego. Ten sam lek może być bardzo skuteczny u jednego chorego a nieskuteczny u drugiego. Za najsilniejszy lek przeciwpsychotyczny uważana jest klozapina, ale ze względu na niebezpieczeństwo nietolerancji, nie u każdego chorego może być stosowana, a prowadzenie leczenia klozapiną wymaga odpowiedniego monitorowania jej tolerancji” – AW-1

Amisulpryd, olanzapina, risperidon i klozapina – AW-22

„Aktualnie stosowane: aripiprazol, kwetiapina, risperidon, amisulpryd, ziprasidon, sertindol, olanzapina” – AW-2

### 2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

**Standardy farmakoterapii schizofrenii** wydane przez **Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006r.)** zakładają, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji (risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, zyprazydon, aripiprazol) ze względu na skuteczność porównywalną z lekami klasycznymi i lepszą tolerancję. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do stosowania leku II generacji powinno się stosować klasyczny neuroleptyk. Jeśli leczenie nie przyniesie poprawy, zaleca się użycie innego leku II generacji, dobranego pod kątem potencjalnych objawów niepożądanych. Po co najmniej 2 próbach stosowania leku II generacji zaleca się podanie leku klasycznego. W przypadku ponownego niepowodzenia terapeutycznego zaleca się terapię klozapiną. Leczenie kombinowane (jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych) nie powinno być postępowaniem rutynowym, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, powikłań lub interakcji lekowych i może być użyte jedynie wówczas, gdy monoterapia okaże się nieskuteczna. Okres leczenia farmakologicznego I epizodu schizofrenii wynosi od roku do dwóch lat. Podczas leczenia podtrzymującego zaleca się stosowanie leku, podczas leczenia którym uzyskano poprawę stanu zdrowia chorego (który stosowano w fazie ostrej leczenia), wśród zalecanych leków jest również wymieniony zyprazydon. Zmianę leku zaleca się rzadko (np. w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, powikłań, braku współpracy chorego), jeśli już to na inny lek II generacji, a w dalszej kolejności pozostałe. Zyprazydon jest zalecany również jako lek dodatkowy w schizofrenii w przypadku zachowań agresywnych, nagłych i gwałtownych podany doraźnie w formie iniekcji.

AW-23

**Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowpsychotycznych II Generacji** powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (**maj 2004**)

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 Przeciwpowpsychotycznych II Generacji podtrzymuje w całej rozciągłości swoje stanowisko, postulujące szeroki dostęp do leczenia tymi lekami chorych na schizofrenię. Tym samym uważają, że ograniczenie ich refundacji jedynie do przypadków „schizofrenii lekoopornej” nie znajduje medycznego uzasadnienia. Uważają za konieczne wprowadzenie takich 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 psychotyczne.

AW-24

**Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego (NPOZP)** to projekt opracowany przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (obecnie czeka na rozporządzenie MZ). Obejmuje on zarówno diagnozę obecnego stanu, jak i propozycje nowoczesnych rozwiązań terapeutycznych.

AW-15

### 2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

- 20.05.2003 – decyzje MZ nr 12/25/9883/03, 12/26/9884/03, 12/27/9885/03 dotyczące pozwoleń nr 9883, 9884, 9885 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego od dnia 20.05.2003 do dnia 20.05.2008 Zeldox® (ziprasidonum) kapsułki 20, 40, 80 mg, produkt leczniczy wydawany na receptę „rp”. AW 25, 26, 27

- 17.03.2004 - Pozwolenie nr: 10253 na dopuszczenie do obrotu Zeldox® 60mg., brak pisma

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED] AW-31

- 22.05.2007 – pismo MZ do AOTM zlecające weryfikację analiz złożonych przez wnioskodawcę (firma Pfizer Polska) dotyczących zastosowania Zeldoxu® w schizofrenii lekoopornej w zakresie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, porównania z istotnymi opcjami terapeutycznymi, liczebności docelowej populacji w związku z pracami nad nowelizacją listy leków refundowanych (pismo znak: MZ-PL-4650-5030-1/CK/07). AW-4

[REDACTED]

- 11.07.2007 – pismo MZ do AOTM z prośbą o przekazanie informacji dotyczących rozbieżności analiz farmakoekonomicznych firmy Pfizer z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (pismo znak: MZ-PL-4650-5030-3/CK/07). AW-32
- 18.07.2007 - Pismo AOTM do MZ (odpowiedź na pismo MZ do AOTM z dnia 11.07.2007r.) przekazujące dokumenty dot. rozbieżności analiz firmy Pfizer z wytycznymi (pismo znak AOTM/1509/WMK(WTL)/073/07/AZ). AW-33

- [REDACTED] AW-34

- [REDACTED] AW-35

- 16.08.2007 – przesłanie przez MZ uzupełnionych materiałów dowodowych do AOTM (pismo znak MZ-PL-4650-5452-1/KL/07). AW-36
- 16.08.2007 – otrzymanie przez MZ ChPL z URPL preparatu Zeldoxu (brak pisma).
- 01.09.2007 – wykonano raport wstępny (AOTM) dotyczący zastosowania Zeldoxu (zyprazydon) w leczeniu schizofrenii lekoopornej. AW-6
- 06.09.2007 – wydanie negatywnej rekomendacji przez RK (uchwała 02/2007 RK AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem zyprazydon (Zeldox®) z uwagi na wysoki poziom niezgodności z wytycznymi analizy klinicznej i ekonomicznej. AW-7
- 26.09.2007 pismo Pfizer do AOTM zawierające uaktualnione, dostosowane do wytycznych AOTM, analizy – kliniczna (wrzesień 2007, Instytut Arcana), ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia (wrzesień 2007, Centrum Farmakoekonomiki, Instytut Arcana), dotyczące tematu (analizy przesłane przez wnioskodawcę bezpośrednio do AOTM, nieuwzględnione w procesie oceny ze względu na fakt, iż zostały nadesłane już po posiedzeniu RK i uchwaleniu rekomendacji). AW-37
- 05.10.2007 – odesłanie materiałów stanowiących podstawę do wydania rekomendacji do MZ (pismo znak: AOTM/2099/WMK/073/25/07/AnZ). AW-38

[REDACTED]

[REDACTED]

- 02.11.2007 – Rozporządzenie MZ, Zeldox® został wpisany na wykaz leków i wyrobów medycznych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej osobom chorym na schizofrenię, z zapisem dotyczącym ograniczenia stosowania preparatu Zeldox ze względu na istotne ryzyko ciężkich działań niepożądanych.

- [REDACTED] AW-44
- [REDACTED] AW-45
- [REDACTED] AW-46
- 13.05.2008 – pismo MZ do AOTM zawierające zlecenie oceny zyprazydonu (Zeldox®), kapsułki bez określonego wskazania (pismo znak: MZ-PLE-4650-6727-1/KL/08). AW-9
- 20.05.2008 – prośba AOTM do MZ o przesłanie analiz (ef. klinicznej, ef. kosztów i wpływu na budżet) dotyczących tematu oraz doprecyzowanie wskazań klinicznych (PICO) (pismo znak: AOTM/1369/OT/073/48/08/IL). AW-47
- [REDACTED] AW-48
- [REDACTED] AW-49
- 15.12.2008 - data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego.
- 02.2009 – pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP uzyskał generyczny preparat zyprazydonu, Zypsila®.
- 02.07.2009 – prośba AOTM do MZ o decyzję w kwestii dalszego postępowania w związku z preparatem Zeldox® – brak analiz (pismo znak AOTM/1583/OT/073/265/09/AnZ, termin do 03.08.2009). AW-50
- 30.07.2009 – pismo MZ do AOTM z prośbą o dokonanie *rapid review* dotyczącego zastosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii – analiza efektywności klinicznej i bezpieczeństwa oraz bezpieczeństwa stosowania (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-48/GB/09). AW-10
- 28.08.2009 – pismo AOTM do MZ z prośbą o sprecyzowanie problemu decyzyjnego oraz określenie preparatów zyprazydonu w leczeniu schizofrenii, których dotyczy zlecenie (pismo znak: AOTM/1839/OT/073/330/09/MtS). AW-51
- 01.09.2009 – pismo MZ do AOTM z prośbą o przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej – Zeldox® (ziprasidone) wskazanie schizofrenia, pismo znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09. AW-11
- 09.09.2009 – pismo MZ do AOTM prośba o ocenę preparatu Zeldox® oraz ocenę umieszczonych w wykazie leków refundowanych odpowiedników generycznych przedmiotowego produktu leczniczego (jako bardziej konkurencyjnych cenowo) jeśli takie są (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-74/GB/09). AW-12
- 21.09.2009 – Pismo AOTM do MZ informujące o braku podstaw prawnych do prac nad raportem w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej dot. Zeldoxu® i prośba o przesłanie dostępnych materiałów, pismo znak AOTM/295/OT/073/360/09/MtS. AW-52
- 13.10.2009 – Pismo AOTM do firmy Pfizer z prośbą o przekazanie aktualnego raportu HTA. AW-53
- 20.10.2009 – Pismo MZ do AOTM przesyłające dokumenty dot. Zeldoxu® posiadane przez MZ, pismo znak: MZ-PLE-460-8365-89/GB/09. AW-54
- 21.10.2009 – pismo MZ do AOTM w sprawie modyfikacji zlecenia – prośba o rekomendację w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych – Zeldox® (ziprasidonum) wskazanie schizofrenia, pismo znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09. AW-13

- 18.12.2009 – pismo AOTM do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących schizofrenii. AW-55
- 18.12.2009 – ponowne pismo AOTM do firmy Pfizer z prośbą o przekazanie aktualnego raportu HTA. AW-56
- 22.12.2009 – Pismo Pfizer do AOTM (odpowiedź na pisma z 13.10.2009 i 18.12.2009) z propozycją przekazania analiz HTA z września 2007 roku, bez załączonego raportu HTA. AW-57
- 08.01.2010 - Pismo AOTM do firmy Pfizer z prośbą o przekazanie aktualnego raportu HTA, nie otrzymanego z pismem od firmy z dnia 22.12.2009. AW-58
- 14.01.2010 – Pismo z NFZ do AOTM, udostępniające dane dotyczące schizofrenii. AW-60
- 15.01.2010 - Pismo Pfizer do AOTM (odpowiedź na pismo z 08.01.2010) z załączoną analizą HTA z września 2007 roku. AW-59
- 18.01.2010 – Pismo AOTM do MZ informujące o stanie prac nad tematem. AW-62
- 08.02.2010 – Pismo MZ do AOTM, przesyłające dodatkowe dokumenty dotyczące schizofrenii. AW-61

### 3. Rekomendacje technologii wnioskowanej

#### 3.1. Rekomendacje kliniczne

Podczas opracowywania informacji dotyczących rekomendacji klinicznych skupiono się na tej części informacji, która dotyczyła leczenia farmakologicznego.

##### **The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 71–93, 2010, uaktualnienie wytycznych z 2004 roku**

Zalecana dawka zyprazydonu w leczeniu ostrych objawów schizofrenii: 80-160 mg/dzień. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku powyżej zalecanej dawki. Zyprazydon jest równie bezpieczny jak olanzapina jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia pozapiramidowych objawów, mniej bezpieczny niż kwetiapina i kłozapina i bardziej bezpieczny w porównaniu z lekami I generacji i risperidonem. W przypadku wystąpienia ryzyka zmian poziomu prolaktyny i działań niepożądanych związanych z czynnościami seksualnymi porównanie leków wygląda następująco: risperidon (największe ryzyko) = paliperidon > leki I generacji > olanzapina > zyprazydon > kwetiapina = kłozapina > aripiprazol (najmniejsze ryzyko).

W przypadku wystąpienia wydłużenia odstępu QTc (skorygowany odstęp QT), najmniej bezpieczne leki to : tiorydazyna > zyprazydon > kwetiapina = risperidon = olanzapina = haloperidol ≥ kłozapina (najbardziej bezpieczny). Aripiprazol, flufenazyna i chloropromazyna nie wpływają znacznie na wydłużenie odstępu QTc.

W leczeniu ostrych objawów schizofrenii w pierwszym epizodzie zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych z wyjątkiem kłozapiny i olanzapiny. Zaleca się także stosowanie najniższych zalecanych dawek. Nie zbadano skuteczności terapeutycznej niskiej dawki zyprazydonu u osób z pierwszym epizodem schizofrenii, ze względu na brak randomizowanych badań. U osób z objawami schizofrenii w terapii podtrzymującej zyprazydon posiada udowodnioną skuteczność w zapobieganiu nawrotów w porównaniu z placebo, zaleca się stosowanie dawki , która jest efektywna w leczeniu pozytywnych objawów w ostrych fazach terapii. Brak jest także badań oceniających użycie zyprazydonu w schizofrenii lekoopornej.

AW-63

##### **The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003, Schizophrenia Bulletin, 30(2): 193-217, 2004**

Leczenie ostrych pozytywnych objawów schizofrenii u osób odpowiadających na leczenie za pomocą leków przeciwpsychotycznych (poza kłozapiną) to pierwsza linia terapii u tych chorych; leki powinny być dobrane indywidualnie. Brak jest dowodów na to, że leki II generacji (zyprazydon, olanzapina, aripiprazol, risperidon, kwetiapina) różnią się efektywnością w leczeniu pozytywnych objawów i pierwszego epizodu schizofrenii w porównaniu do leków I generacji, powodują natomiast mniej działań niepożądanych (m.in. pozapiramidowych). Jednocześnie w przypadku osób, u których nie występują poważne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leków I generacji nie zaleca się zamiany na lek II generacji. Zaleca się kontynuowanie terapii, w celu redukcji liczby nawrotów choroby (potwierdzone w badaniach klinicznych jednorocznych). U osób nie współpracujących zaleca się leki o przedłużonym uwalnianiu. Nie zaleca się przerw w terapii, taką strategię można rozważyć u pacjentów, u których leki powodują silne działania niepożądane, lub występują choroby współtowarzyszące. W przypadku pacjentów opornych na leczenie (w tym także agresywnych, lub o skłonnościach samobójczych) zaleca się podanie kłozapiny (przez przynajmniej 8 tygodni), jeśli przynajmniej 2 kolejne leki przeciwpsychotyczne nie przyniosły rezultatów (w tym przynajmniej jeden II generacji). Kłozapinę zaleca się także u pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpsychotyczne z objawami złośliwego zespołu neuroleptycznego, dystonii polekowej, i późnych dyskinez. Zaleca się monitorowanie stężenia leku we krwi. W przypadku chorób współwystępujących np. depresji, należy rozważyć zastosowanie antydepresantów. Pacjent i rodzina powinni również mieć zapewnioną opiekę psychosocjologiczną.

AW-64

##### **Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków pierwszej i drugiej generacji w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych - przegląd, Norweska Agencja ds. leków, Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8–2009, Oversikt over systematiske oversikter.**

Olanzapina okazała się skuteczniejsza w porównaniu z kwetiapiną i zyprazydonem; haloperidol okazał się mniej skuteczny niż amisulpryd i kłozapina. Metaboliczne działania niepożądane były najbardziej zauważalne w przypadku olanzapiny, kłozapiny 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 risperidonu wiązało się z podwyższonym poziomem prolaktyny, podczas gdy stosowanie perfenazyny, kłozapiny, 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 QTc niż sertindol, w grupie olanzapiny wystąpił niższy odsetek pacjentów u których zaobserwowano wydłużenie odstępu QTc niż w grupie kwetiapiny i risperidonu.

AW-65

**NSW (New South Wales) Clinical Guidelines „For the Care of Persons with Comorbid Mental Illness and Substance Use Disorders in Acute Care Settings”, czerwiec 2009**

Atypowe leki przeciwpsychotyczne są pierwszą linią terapii u ludzi z zaburzeniami psychicznymi, w celu minimalizowania liczby pozytywnych objawów schizofrenii i działań niepożądanych. U pacjentów przyjmujących metadon, leki atypowe (np. risperidon, chloropromazyna) mogą spowodować obniżenie ciśnienia i zwiększać działanie uspokajające. Palenie marihuany poprawia metabolizm leków atypowych, stąd u tych pacjentów stosowane są ich wyższe dawki i występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

AW-66

**Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, maj 2009 Hiszpania**

Dawki leków przeciwpsychotycznych podawane na początku terapii powinny być małe i zwiększane w razie potrzeby. Zaleca się w razie konieczności podawanie leków antydepresyjnych. U pacjentów rozpoczynających leczenie po raz pierwszy, zalecany jest wybór leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, ponieważ udowodniono, że posiadają lepszą tolerancję i zmniejszają ryzyko wystąpienia późnych dyskinezy. Leki II generacji dopuszczone w Hiszpanii to: kłozapina, risperidon, olanzapina, paliperidon, sertindol, kwetiapina, zyprazydon, amisulpryd i aripiprazol. Leki pierwszej generacji powinny być stosowane w ostateczności i w przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak przyrost masy ciała i problemy metaboliczne. W okresie stabilizacji choroby zaleca się podawanie leków przeciwpsychotycznych w celu zapobiegania nawrotom. Leczenie pierwszego epizodu psychozy powinno być kontynuowane przez co najmniej 2 lata po ustąpieniu objawów. Zaleca się podawanie kłozapiny w przypadku utrzymujących się napadów agresji, ryzyka samobójstwa, oporności na dotychczasową terapię. Pacjenci otrzymujący leki przeciwpsychotyczne I generacji, u których utrzymują się objawy negatywne lub pozytywne, powinni rozpocząć leczenie lekami II generacji. Niezbędna jest też pomoc psycho- i socjologiczna.

AW-67

**Schizophrenia core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), NICE, marzec 2009**

Terapia farmakologiczna jest podstawową formą leczenia schizofrenii, zarówno w przypadku jej ostrych objawów, jak i zapobieganiu nawrotom. Jednakże leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (klasyczne) powodują wiele działań niepożądanych (w tym późne dyskinezy, występujące u ok. 20% osób otrzymujących leki I generacji). Natomiast leki drugiej generacji, pomimo zmniejszenia występowania tych działań niepożądanych powodują inne, takie jak przyrost masy ciała i problemy metaboliczne które mogą zwiększyć ryzyko cukrzycy i chorób układu krążenia. Niewielka liczba dowodów naukowych wskazuje na użycie większych dawek leku, jeśli zwykłe nie są skuteczne (lub występują inne choroby) lub też kombinacji np. z inną klasą leków (antydepresanty i in.).

AW-68

**Antenatal and postnatal mental health, The NICE guideline on clinical management and service guidance 2007**

W przypadku kobiet w ciąży i karmiących ze schizofrenią, które wymagają podania leków, powinno się rozważyć użycie leku przeciwpsychotycznego (w minimalnej efektywnej dawce) lub benzodiazepiny o krótkim czasie trwania. Kobiety ze schizofrenią, które planują dziecko i zażywają atypowe leki przeciwpsychotyczne powinny przyjmować mniejsze dawki np. haloperidolu, chloropromazyny lub trifluoperazyny.

Kobiety karmiące piersią, z wyłączeniem kobiet otrzymujących leki o przedłużonym uwalnianiu – powinny zostać poinformowane o tym, że ich dzieci mogą wykazywać obecność zespołu pozapiramidowego nawet do kilku miesięcy po leczeniu; w związku z tym kobiety zazwyczaj same ograniczają przyjmowanie leków. Nie powinno być przyjęte za najlepsze rozwiązanie unikanie leków w czasie ciąży. U kobiet nie przyjmujących leki wzrasta ryzyko samobójstwa, możliwość zaostrzenia choroby, przedwczesny poród, wystąpienie niskiej masy urodzeniowej czy SGA<sup>1</sup> u dzieci. Jednakże z drugiej strony leki przeciwpsychotyczne mogą spowodować m.in. wady wrodzone u płodu, ale brak jest na to wiarygodnych dowodów. U osób, które nie reagują na leki I i II generacji, zaleca się podawanie kłozapiny.

AW-69

**Early intervention in schizophrenia, The Italian National Guidelines System - National Health Institute's National Guidelines System (SNLG), październik 2007**

Bardzo ważne jest wczesne wykrycie pierwszego epizodu schizofrenii, w tym celu można użyć techniki obrazowania (MRI, CT) jako pomocy diagnostycznej. Zaleca się farmakoterapię w celu redukcji nawrotów choroby i rodziną

<sup>1</sup> Dziecko urodzone za małe w stosunku do wieku płodowego

psychoedukację oraz terapię poznawczo-behawioralną. Obecne dowody nie pozwalają na zajęcie stanowiska w sprawie wczesnej interwencji u osób wysokiego ryzyka zachorowania na schizofrenię, czy też będących w fazie prodromalnej, wątpliwym jest też użycie u tych osób farmakoterapii, jednakże zaleca się u nich terapię poznawczo-behawioralną. Zaleca się natomiast wczesną interwencję i farmakoterapię u osób z pierwszym epizodem schizofrenii. Jeśli chodzi o dobór leków, należy rozważyć za i przeciw jeśli chodzi o występujące w ich przypadku działania niepożądane. Zaleca się także farmakoterapię w dalszej postaci choroby, celem zapobiegania nawrotom oraz pomoc psychologiczną.

AW-70

**Guidelines for the use of atypical antipsychotics in adults, Guidelines for the use of newer generation antipsychotics; Department of Public Health, San Francisco, październik 2006**

W pierwszym epizodzie psychozy lub w chronicznej psychozie zaleca się stosowanie jednego z wymienionych leków: aripiprazol, kwetiapina, risperidon, zyprazydon przez okres 6-10 tygodni. W przypadku częściowej odpowiedzi lub jej braku zaleca się zamianę leku na jeden z powyższych lub użycie olanzapiny (6-10 tygodni). Jeśli ponownie zaobserwujemy częściową odpowiedź lub jej brak zaleca się zamianę na inny atypowy lek przeciwpsychotyczny lub lek konwencjonalny ewentualnie na kłozapinę (6 miesięcy). Jeśli znowu zaobserwujemy częściową odpowiedź lub jej brak stosuje się kłozapinę (jeśli nie była nigdy stosowana) lub terapię łączoną (należy rozważyć dodanie stabilizatora nastroju, antydepresanta, kombinację leków antypsychotycznych).

Leki atypowe przeciwpsychotyczne są zalecane w pierwszym epizodzie schizofrenii (w tym także zyprazydon). Farmakoterapia jest podstawową formą leczenia, z tym, że raczej zaleca się monoterapię. Terapia z użyciem więcej niż jednego leku jest droższa, powoduje więcej objawów niepożądanych, może spowodować brak chęci współpracy ze strony pacjenta. Może być akceptowalna w krótkich okresach, w celu zamiany leku na drugi.

AW-71

**WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005**

1. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2005)

**part 1: acute treatment of schizophrenia.** The World Journal of Biological Psychiatry 6: 132-191

2. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2006)

**part 2: long-term treatment of schizophrenia.** The World Journal of Biological Psychiatry 7: 1-40

Wytyczne opisują szeroko sposób postępowania na każdym etapie choroby, ze zwróceniem uwagi na poszczególne działania niepożądane i leki. W pierwszym epizodzie psychozy zaleca się, aby farmakoterapia (leki II generacji podawane w niskich dawkach, ze względu na ich lepszą tolerancję i mniejsze ryzyko późnych dyskinez, oraz jako ich alternatywa – leki I generacji) była wprowadzana ostrożnie z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych.

U pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (a także w przypadku wielokrotnych epizodów) zaleca się, aby kontynuować terapię lekami przeciwpsychotycznymi (monoterapię) przez 1-2 lata w stabilnej fazie choroby, od 2-5 lat u pacjentów z jednym nawrotem, i ponad 5 lat (nawet przez całe życie) u pacjentów z wieloma nawrotami. Leki II generacji mają udowodnioną podobną lub wyższą skuteczność niż leki I generacji w zapobieganiu nawrotom i ograniczaniu symptomów choroby. W przypadku stabilizacji choroby farmakoterapia i monitoring są zalecane przez co najmniej 6 miesięcy.

Zyprazydon ma niewielki wpływ na zmianę masy ciała. Zyprazydon, olanzapina, kłozapina powodują mały lub niewielki wzrost poziomu prolaktyny. Sertindol i zyprazydon wydłużają w znaczący sposób odstęp QT. Zaleca się monitorowanie ECG w przypadku występowania chorób serca, wrodzonego syndrom długiego QT, omdleń lub występowania w rodzinie przypadków nagłych zgonów w młodym wieku. Zyprazydon redukuje pozytywne i negatywne objawy porównywalnie do haloperidolu. W przypadku podawania domięśniowego mogą wystąpić zaburzenia sercowe.

AW-72, 73

**The South London and Maudsley NHS Trust Oxleas NHS Trust 2005-2006 Prescribing Guidelines, 8<sup>th</sup> edition David Taylor Carol Paton, Robert Kerwin, Taylor & Francis Group, UK, 2005**

Skuteczność zyprazydonu jest podobna do haloperidolu i olanzapiny, posiada też dobrą tolerancję, większość działań niepożądanych występuje z tą samą częstością jak u placebo, hiperprolaktynemia i przyrost wagi występują rzadko. Wiele badań sugeruje, że zyprazydon jest bardziej skuteczny w terapii negatywnych objawów niż haloperidol i tak samo skuteczny jak amisulpryd. Zyprazydon ma umiarkowany wpływ na długość odstępu QT. Może powodować częściej niż inne leki przeciwpsychotyczne arytmie komorową (*ventricular arrhythmia*). Zamiana leków przeciwpsychotycznych na zyprazydon z powodu działań niepożądanych wydaje się być bezpieczna i skuteczna.

AW-74

**Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005**

Farmakoterapia jest podstawowym sposobem leczenia chorych na schizofrenię. Lek powinien być dobierany indywidualnie, ze względu na indywidualną odpowiedź na leczenie u każdego pacjenta. Pacjenci z pierwszym epizodem schizofrenii zazwyczaj potrzebują mniejszych dawek niż pozostali pacjenci. Stosowanie więcej niż jednego leku przeciwpsychotycznego nie jest zalecane. Leki przeciwpsychotyczne II generacji powodują mniej neurologicznych działań niepożądanych, ale więcej metabolicznych takich jak przyrost wagi, cukrzyca, wnioski te są oparte na doświadczeniu klinicznym i nierandomizowanych raportach. W przypadku ostrej fazy schizofrenii leczenie farmakologiczne powinno zostać rozpoczęte jak najwcześniej. W pierwszym epizodzie schizofrenii również zaleca się stosowanie leków drugiej generacji, ze względu na wrażliwość pacjentów na działania niepożądane, przez minimum dwa lata od czasu ustąpienia objawów. W przypadku pacjentów po kilku epizodach nawrotu choroby, lek należy dobierać na podstawie doświadczeń z wcześniej stosowanymi. Brak jest dowodów na różnice pomiędzy poszczególnymi lekami w skuteczności. W przypadku pacjentów ustabilizowanych, farmakoterapia ma na celu zapobiec nawrotom choroby, powinna być kontynuowana co najmniej przez rok od ostatniego nawrotu choroby. Przedwczesne przerwanie terapii lub redukcja dawki leku wiąże się z ryzykiem nawrotu choroby. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie dwoma kolejnymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozważyć stosowność użycia leku o przedłużonym uwalnianiu – gdy chory nie przestrzega terapii lub kłozapiny, a w przypadku niepowodzenia leczenia kłozapiną należy rozważyć zastosowanie kombinacji leków. Wystąpienie epizodów depresyjnych w stabilnej fazie schizofrenii jest wskazaniem do podawania antydepresantów. Niezbędna jest także opieka psychologiczna.

AW-75

**Consensus statement on high-dose antipsychotic medication, Royal College of Psychiatrists London, październik 2005**

Obecne dowody nie usprawiedliwiają używania rutynowo wysokich dawek leków przeciwpsychotycznych. Jeśli są używane w indywidualnych przypadkach, to tylko wtedy gdy sprawdzone terapie zawiodą.

AW-76

**International clinical practice guidelines for early psychosis, International Early Psychosis Association Writing Group, British Journal of Psychiatry (2005), 187 (suppl . 48), 120–124**

Bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie choroby i rozpoczęcie leczenia, opartego na pomocy farmakologicznej (ze wskazaniem na leki II generacji) i psychologicznej. Potrzebna jest także edukacja społeczna na temat schizofrenii. Należy obserwować młode osoby, które przejawiają niepokojące objawy lub są obciążeni dziedzicznie schizofrenią i zapewnić im wszelką pomoc, z tym, że leki przeciwpsychotyczne można zastosować tylko po pełnym potwierdzeniu choroby (z wyjątkiem osób, które wskazują na nagłe pogorszenie lub inne symptomy - depresja itd.); w tym przypadku zaleca się małe dawki leków atypowych i kontynuację leczenia do 2 lat od momentu uzyskania poprawy/ lub przy braku poprawy zamianę na inny lek). Z powodu mniejszej liczby działań niepożądanych zaleca się stosowanie w pierwszej kolejności leków II generacji. W przypadku niepowodzenia leczenia dwoma lekami atypowymi, należy rozważyć przerwanie terapii. W przypadku schizofrenii lekoopornej należy rozważyć użycie kłozapiny i terapii kognitywno-behawioralnej.

Opieką powinni być objęci pacjenci także w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoczęcia terapii, ze względu na ryzyko wystąpienia nawrotów (pomoc psychosocjalna, psychologiczna), prób samobójczych, depresji, działań niepożądanych farmakoterapii (np. cukrzyca). Należy także rozważyć podtrzymanie farmakoterapii w celu zapobiegania nawrotom choroby, które mogą spowodować m.in. uodpornienie na farmakoterapię. Nieznany jest optymalny czas farmakoterapii, pozwalający zapobiec nawrotom, sugeruje się kontynuację leczenia przez 2 lata u osób u których nie wystąpił nawrót choroby, 2-5 lat u osób z pojedynczymi nawrotami, dłuższą terapię u osób z częstymi nawrotami choroby. Zaleca się także leki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów słabo współpracujących.

AW-77

**Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists: Clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39:1–30**

Bardzo ważne jest wczesne wykrycie i kompleksowa terapia pierwszego epizodu schizofrenii zarówno ze względów psychosocjologicznych jak i przypuszczalnie dobrego rokowania jeśli chodzi o późniejsze nawroty choroby. Terapia powinna być zapewniona i prowadzona przez okres 3-5 lat od momentu zdiagnozowania choroby, gdyż jej dalszy przebieg zależy od tego, jak zostanie potraktowana w tym pierwszym krytycznym etapie. Farmakoterapia jest podstawą leczenia. Terapią z wyboru powinny być leki II generacji ze względu na ich lepszą tolerancję i mniejszą liczbę działań niepożądanych, np. późne dyskinezy, zwłaszcza w przypadku pierwszego epizodu (wytyczne wskazują risperidon, olanzapinę, kwetiapinę, amisulpryd i aripiprazol). Depresja, podniecenie czy bezsenność powinny być leczone za pomocą benzodiazepiny. Objawy manii i depresji powinny być leczone stabilizatorami nastroju i antydepresantami. Pacjenci leczeni lekami klasycznymi i wykazujący trwale pozytywne lub negatywne objawy powinni zostać przełączeni na leki atypowe. Leki o przedłużonym uwalnianiu zalecane są w przypadku braku współpracy pacjenta. Zaleca się kontrolę wagi i wskaźnika BMI. Co prawda istnieje niewiele dowodów wskazujących na większą efektywność leków II

generacji w porównaniu z klasycznymi jeśli chodzi o leczenie ostrych stanów choroby (przy pozytywnych objawach), leki te wydają się natomiast bardziej skuteczne w zapobieganiu nawrotom choroby. Klasyczne leki w małych dawkach mogą odgrywać pewną rolę w przypadku pacjentów u których nastąpiła pełna remisja z dobrą tolerancją na te leki. Jeśli terapia przy pomocy dwóch kolejnych leków przeciwpsychotycznych nie przyniesie rezultatów, zaleca się terapię kłozapiną; zaleca się jej zastosowanie także w przypadku ryzyka prób samobójczych. Równie ważna jest opieka psychologiczna dla pacjentów i rodzin oraz optymistyczne podejście, które w zasadzie jest najważniejsze podczas postępowania z chorymi na schizofrenię.

AW-78

**Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement, Tim J R Lambert and Leon H Chapman, on behalf of the Consensus Working Group, Australia, MJA , Volume 181 Number 10, listopad 2004**

Leki przeciwpsychotyczne niosą większe prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy, stąd konieczność monitorowania pacjentów (waga, glukoza, poziom tłuszczu i ciśnienie) a także promowania wśród nich zdrowego trybu życia. W przypadku zyprazydonu (nieдоступnego w Australii) nie zaobserwowano związku między zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy, wzrostu masy ciała czy dyslipidemii, jednakże nie był on używany na tak szeroką skalę jak pozostałe leki. Zaleca się, aby cukrzyca u pacjentów, u których rozpoznano schizofrenię była względny przeciwwskazaniem do stosowania leków, których efektem ubocznym jest przyrost masy ciała, czy pogorszenie metabolizmu, jednakże celem pierwszorzędowym powinna być efektywna terapia choroby.

AW-79

**Guideline Watch (september 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (kwiecień 2004) Lisa Dixon, Diana Perkins, Christine Calmes**

Według wytycznych wybór leku przeciwpsychotycznego powinien brać pod uwagę historię pacjenta, współistniejące choroby, terapie, objawy i preferencje. Leki II generacji powinny zostać rozważone jako leki pierwszego zastosowania u pacjentów z ostrymi epizodami schizofrenii, głównie ze względu na zmniejszone ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych (efekty pozapiramidowe, późne dyskinezy), chociaż u niektórych pacjentów leki I generacji są lepszą opcją. Według ostatnich badań porównywalną skuteczność jak leki II generacji wykazują *perphenazine* i *molindone*. Jeśli chodzi o takie działania niepożądane jak: przyrost masy ciała i pogorszenie metabolizmu występują one często po stosowaniu następujących leków II generacji: kłozapina, olanzapina, risperidon, i kwetiapina, dlatego zaleca się kontrolę przy przyjmowaniu tych leków, należy również rozważyć ewentualną zamianę leku. Niezbędna jest także opieka psychologiczna.

AW-80

**Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, luty 2004**

Terapia za pomocą leków przeciwpsychotycznych jest wskazana we wszystkich epizodach ostrej psychozy u pacjentów ze schizofrenią i powinna być rozpoczęta jak najwcześniej (rekomendowana dawka to 120–200 mg/dzień). Zyprazydon jest zalecany w pierwszym epizodzie schizofrenii; w obecności późnej dyskinezy, a także jeśli istnieje ryzyko wystąpienia efektów pozapiramidowych; podwyższenia poziomu prolaktyny, wzrostu masy ciała, hiperglikemii, hiperlipidemii.

AW-81

**American Psychiatric Association Reviews and Overviews Physical Health Monitoring of Patients With Schizophrenia, Am J Psychiatry 2004; 161:1334–1349**

W przypadku przyrostu masy ciała i wystąpienia otyłości przyjmowanie zyprazydonu wiąże się z minimalnym ryzykiem, jednakże zaleca się regularną kontrolę wagi i wskaźnika BMI. W przypadku ryzyka chorób serca, omdleń, przypadków nagłej śmierci (przed 40 rokiem życia) w rodzinie oraz wrodzonego zespołu wydłużonego QT, przed podaniem zyprazydonu zaleca się wykonanie podstawowego ECG, natomiast kolejne ECG są zalecane jeśli wystąpią symptomy przedłużającego się odstępu QT – np. omdlenia (*prolonged QT interval*). Przyjmowanie zyprazydonu wiąże się z niskim ryzykiem późnych dyskinez, jednakże zaleca się kontrole pod tym względem.

AW-82

**Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia, czerwiec 2003**

Wytyczne dotyczą terapii schizofrenii u młodzieży i dorosłych, włącznie z pierwszym epizodem schizofrenii. Leki przeciwpsychotyczne są podstawą terapii w tym schorzeniu, terapią z wyboru u większości pacjentów są atypowe leki przeciwpsychotyczne, w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii zaleca się używanie również leków atypowych. Konwencjonalne leki podawane w małych dawkach mogą wciąż odgrywać pewną rolę u pacjentów z pełną remisją i dobrą tolerancją na leki klasyczne, a słabą tolerancją na atypowe. Im wcześniej rozpoczęta terapia, tym występuje lepsza odpowiedź na leczenie. Użycie w pierwszym rzędzie leków atypowych jest rekomendowane ze względu na ich lepszą tolerancję i mniejsze ryzyko wystąpienia późnych dyskinez. W późniejszym okresie stosunek zysku do ryzyka może się zmienić u niektórych pacjentów (np. może wystąpić przyrost wagi), wówczas można

rozważyć stosowność użycia tradycyjnych leków przeciwpsychotycznych. Jeśli powrót do zdrowia jest powolny i nie następuje remisja w przypadku długotrwałego używania 2 leków (6 tygodni), gdzie przynajmniej jeden jest lekiem atypowym, powinno się rozważyć użycie kłozapiny i intensywnej terapii poznawczo-behawioralnej. Wczesne użycie kłozapiny powinno być rozważone także w przypadku ryzyka wystąpienia próby samobójczej. Na chwilę obecną podawanie leków w fazie „zapowiadającej” (ang. *prepsychotic, prodromal phase*) jest przedmiotem badań i nie zaleca się ich podawania.

U pacjentów z pełną remisją po pierwszym epizodzie zaleca się kontynuację terapii przez 12 miesięcy, potem może nastąpić próba przerwania leczenia przez okres przynajmniej kilku tygodni. Zaleca się także obserwację przez następne 12 miesięcy w celu szybkiej reakcji i leczenia w przypadku nawrotu choroby. U około 10-20% pacjentów pojawiają się nawroty choroby po użyciu kolejno dwóch leków przeciwpsychotycznych (odporność na terapię). Należy pamiętać, iż nawet u pacjentów z pełną remisją mogą wystąpić schorzenia dodatkowe, jak np. depresja, które nadal muszą być leczone.

Jeśli chodzi o pacjentów z długotrwałą schizofrenią, terapią z wyboru jest monoterapia przy pomocy atypowego leku przeciwpsychotycznego, chyba że nastąpiła pełna remisja i występuje dobra tolerancja typowego leku lub lek atypowy powoduje nieakceptowalne działania niepożądane.

W przypadku schizofrenii opornej na leczenie zaleca się aby przynajmniej jeden lek był lekiem atypowym, podawanym przynajmniej 6 tygodni w maksymalnej dobrze tolerowanej dawce.

AW-83

### **Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care, NICE, grudzień 2002**

*Zmiany/dodatki w stosunku do poprzedniego dokumentu:* zaleca się aby w przypadku ostrych epizodów schizofrenii stosować leki atypowe. W przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów, dawki leków powinny być możliwie najniższe. W przypadku ryzyka wystąpienia cukrzycy, czy wzrostu masy ciała, zaleca się monitoring leczenia pod tym kątem, lub rozważenie zamiany leku na inny atypowy. Aby zapobiec ryzykom nawrotów, zaleca się kontynuację terapii farmakologicznej lekami atypowymi do dwóch lat po ustaniu ostrych objawów.

AW-84

### **Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia, NICE, czerwiec 2002, review maj 2005**

Wybór leku atypowego powinien być skonsultowany z pacjentem, zaleca się aby w przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów rozważyć użycie jednego z leków: amisulpryd, olanzapina, kwetiapina, risperidon lub zotepina, natomiast zamiana nie jest zalecana, jeśli terapia przynosi efekty. W przypadku gdy więcej niż jeden atypowy lek jest odpowiedni do zastosowania, zaleca się wybór tańszego. Terapia farmakologiczna powinna być częścią całego systemu opieki: psychologicznej i in. Nie zaleca się równoczesnego stosowania leków atypowych i klasycznych, chyba że ma to na celu przestawienie pacjenta z jednego na drugi. Kłozapina może być zastosowana, jeśli wcześniejsza terapia lekami (w tym minimum jeden atypowy) nie przynosi skutków.

AW-85

## **3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

**Australia – rekomendacja PBAC listopad 2006** (*Ziprasidone Hydrochloride*, tabletki, 20, 40, 60 i 80, Zeldox®) dotycząca finansowania na najwyższym poziomie we wskazaniu schizofrenia. Na podstawie badań klinicznych można stwierdzić, że rezygnacje z powodu działań niepożądanych oraz braku skuteczności (spowodowanym zbyt niską dawką zyprazydonu, co skutkowało obniżoną skutecznością) wystąpiły częściej w grupie pacjentów leczonych zyprazydonem w porównaniu z olanzapiną. Bazując na wynikach badań klinicznych skuteczność zyprazydonu może być niższa od olanzapiny (istotne statystycznie różnice w ocenie przy użyciu PANSS i CGI na korzyść olanzapiny). Jednocześnie zyprazydon powoduje mniejszy przyrost masy ciała, ale powoduje więcej działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi. Rozszerzenie refundacji (listopad 2008 i kwiecień 2009) o wskazania: monoterapia do 6 miesięcy, w epizodzie ostrej manii lub mieszanych epizodach związanych z chorobą dwubiegunową. AW- 20, 86, 87

**Kanada – The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) sierpień 2008**, rekomenduje finansowanie Zeldox® (tabletki, 20, 40, 60 i 80 mg) u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniami schizofrenicznymi, leczonych uprzednio tańszym lekiem przeciwpsychotycznym, u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie, nietolerancja, lub przeciwwskazania. Badania wskazują, że zyprazydon posiada porównywalną skuteczność do innych leków przeciwpsychotycznych (takich jak olanzapina, haloperidol, risperidon, chlorpromazyna, kłozapina). Jednocześnie brak jest wystarczających dowodów na to, że zyprazydon posiada przewagę terapeutyczną (lub jest gorszy) od tańszych alternatywnych leków przeciwpsychotycznych uwzględniając takie klinicznie istotne punkty końcowe jak: śmiertelność, myśli samobójcze, próby samobójcze czy jakość życia. Zyprazydon wykazał podobną redukcję liczby punktów w skali PANSS jak inne alternatywne leki przeciwpsychotyczne. Odnotowano więcej działań niepożądanych u

pacjentów leczonych zyprazydonem w porównaniu do pacjentów leczonych olanzapiną i mniej w porównaniu do pacjentów leczonych haloperidolem. Stosowanie zyprazydonu łączy się z mniejszym przyrostem masy ciała niż w przypadku stosowania olanzapiny i klozapiny, i większym prawdopodobieństwem wystąpienia nudności niż w przypadku olanzapiny i haloperidolu. . Zyprazydon w większym stopniu redukuje całkowity cholesterol i cholesterol LDL (lipoproteiny niskiej gęstości) w porównaniu do olanzapiny i risperidonu. Jest też bezpieczniejszy jeśli chodzi o wydłużenie odstępu QT. Koszt dziennej terapii zyprazydonem w dawce 40 -80 mg wynosi \$3,78 i jest wyższy w porównaniu do leków I generacji: haloperidolu i perfenazyny, zbliżony do kosztu risperidonu i niższy od kosztu terapii olanzapiną i kwetiapiną. AW-88

## 4. Finansowanie ze środków publicznych

### 4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych (Zeldox® 80mg x 56 kaps.), na podstawie wykazu leków i wyrobów medycznych przepisywanych bezpłatnie w schizofrenii, za opłatą ryczałtową.

Dostępne są także opakowania preparatu Zeldox 40mg zawierające 56, 30, 14 tabl.; 60mg zawierające 56, 30 tabl., 80mg zawierające 30 tabl., 20mg zawierające 30, 14 tabl., a także w formie zawiesiny doustnej 10 mg (60 i 240 ml), oraz w postaci proszku + rozp. do p. roztw.do wstrzykiwań (0,03 g/1,5ml), które nie są refundowane.

Inny dostępny w Polsce preparat zawierający zyprazydon:

Zypsilą w dawkach 80mg, 60mg, 40mg i 20 mg dostępny w opakowaniach zawierających: 28 tabl., 30 tabl., 56 tabl. 60 tabl., 90 tabl.

AW-3

#### 4.1.1. Technologia wnioskowana

Tabela. Cena produktu Zeldox® ze względu na koszt dla NFZ albo dla pacjenta.

Preparat	Opakowanie	DDD	Koszt DDD pacjenta/ PLN*	Max dopłata pacjenta/ PLN	Dopłata NFZ/ PLN	Cena detaliczna (limit)/ PLN
Zeldox® (ziprasidonum)	80mg x 56 kaps	80 mg	8,33	6,40	460,27	466,67

\*Bez uwzględnienia refundacji.

AW-3

#### 4.1.2. Komparatory

Tabela. Leki przeciwpsychotyczne II generacji refundowane we wskazaniu schizofrenia, które stanowią podstawę limitu dla poszczególnych substancji czynnych.

Preparat	Opakowanie	DDD/ mg	Koszt za 1 DDD dla pacjenta [PLN]*	Cena/PLN	Limit/PLN
<b>Amisulpridum</b>					
Solian	0,2 g x 30 tabl.	400	8,33	125,00	125,00
Solian	0,4 g x 30 tabl.		8,33	250,00	250,00
<b>Aripirazolum</b>					
Abilify	0,015 g x 28 tabl.	15	14,64	410,00	410,00
<b>Olanzapinum</b>					
Olanzapine Teva	0,01 g x 28 tabl.	10	7,48	209,34	209,34
Olanzapine Teva	5 mg x 28 tabl.		7,95	111,24	111,24
Olanzin	0,01 g x 28 tabl.		7,48	209,34	209,34
Olanzin	5 mg x 28 tabl.		7,95	111,24	111,24
Olzapin	0,01 g x 28 tabl.		7,48	209,34	209,34
Olzapin	5 mg x 28 tabl.		7,95	111,24	111,24
Ranofren	5 mg x 28 tabl.		7,95	111,24	111,24
Ranofren (Zolafren)	0,01 g x 28 tabl.		7,48	209,34	209,34
Zalasta	0,01 g x 28 tabl.		7,48	209,34	209,34
Zalasta	5 mg x 28 tabl.		7,95	111,24	111,24
Zalasta	0,015 g x 28 tabl.		7,24	304,21	304,21
Zalasta	0,02 g x 28 tabl.		7,16	400,77	400,76
Zalasta	7,5 mg x 28 tabl.		7,64	160,34	160,33
Zolafren	0,01g x 30 kaps.		7,48	224,30	224,30
Zolafren	5 mg x 30 kaps.		7,95	119,18	119,18

Zolafren	7,5 mg x 30 kaps.		7,63	171,78	171,78	
Zolaxa	0,01 g x 30 tabl.		7,48	224,30	224,30	
Zolaxa	5m g x 30 tabl.		7,95	119,18	119,18	
<b>Quetiapinum</b>						
Ketilept 100	0,1 g x 60 tabl.	400	8,67	129,99	129,98	
Ketilept 200	0,2 g x 60 tabl.		8,24	247,18	247,17	
Ketilept 25	0,025 g x 30 tabl.		8,62	16,17	16,17	
Ketilept 300	0,3 g x 60 tabl.		8,19	368,63	368,63	
Ketrel	0,025 g x 30 tabl.		8,62	16,17	16,17	
Ketrel	0,1 g x 60 tabl.		8,67	129,98	129,98	
Ketrel	0,2 g 60 tabl.		8,24	247,17	247,17	
Kventiax 100	0,1 g x 60 tabl.		8,67	129,99	129,98	
Kventiax 200	0,2 g x 60 tabl.		8,24	247,17	247,17	
Loquen	0,025 g x 30 tabl.		8,62	16,17	16,17	
Loquen	0,1 g 60 tabl.		8,67	129,98	129,98	
Loquen	0,2g x 60 tabl.		8,24	247,17	247,17	
Loquen	0,3 g x 60 tabl.		8,19	368,63	368,63	
Nantarid	0,025 g x 30 tabl.		8,62	16,17	16,17	
Nantarid	0,1 g x 60 tabl.		8,67	129,98	129,98	
Nantarid	0,2 g x 60 tabl.		8,24	247,17	247,17	
Nantarid	0,3 g x 60 tabl.		8,19	368,63	368,63	
<b>Risperidonum</b>						
Galperinon	1 mg x 20 tabl.		5	2,54	10,14	10,14
Galperinon	2 mg x 20 tabl.	2,63		21,05	21,05	
Galperinon	3 mg x 20 tabl.	3,00		35,96	35,96	
Ranperidon	1 mg x 30 tabl.	2,54		15,21	15,21	
Ranperidon	2 mg x 30 tabl.	2,63		31,59	31,58	
Ranperidon	3 mg x 30 tabl.	3,00		53,96	53,95	
Ranperidon	4 mg x 30 tabl.	3,03		72,74	72,73	
Rispen 1	1 mg x 50 tabl.	4,04		40,35	25,34	
Rispen 2	2 mg x 50 tabl.	3,97		79,42	52,64	
Rispen 3	3 mg x 50 tabl.	4,24		127,34	89,91	
Rispen 4	4 mg x 50 tabl.	4,16		166,52	121,22	
Risperon	1 mg x 20 tabl.	2,54		10,14	10,14	
Risperon	1 mg x 40 tabl.	2,54		20,28	20,27	
Risperon	1 mg x 60 tabl.	2,53		30,42	30,41	
Risperon	2 mg x 20 tabl.	2,63		21,05	21,05	
Risperon	2 mg x 40 tabl.	2,63		42,12	42,11	
Risperon	2 mg x 60 tabl.	2,63		63,19	63,16	
Risperon	3 mg x 20 tabl.	3,00		35,96	35,96	
Risperon	3 mg x 40 tabl.	3,00		71,95	71,93	
Risperon	3 mg x 60 tabl.	3,00		107,92	107,8	
Risperon	4 mg x 20 tabl.	3,03		48,50	48,49	
Risperon	4 mg x 40 tabl.	3,03	96,97	96,97		
Risperon	4 mg x 60 tabl.	3,03	145,47	145,46		
Rispolept	1 mg/1ml x 100 ml		12,14	242,87	50,69	
Rispolept	1 mg/1ml x 30 ml		13,04	78,21	15,21	
Rispolept Consta	0,025g x 1 zest.+1 igła	2,7	35,55	329,16	329,16	
Rispolept Consta	0,0375g x1zest.+1 igła		35,12	487,74	487,74	
Rispolept Consta	0,05g x 1 zest.+1 igła		34,90	646,32	646,32	
Risset 1	1 mg x 20 tabl.	5	2,54	10,14	10,14	
Risset 1	1 mg x 60 tabl.		2,53	30,41	30,41	
Risset 2	2 mg x 20 tabl.		2,63	21,06	21,05	
Risset 2	2 mg x 60 tabl.		2,63	63,17	63,16	
Risset 3	3 mg x 20 tabl.		3,00	35,97	35,96	
Risset 3	3 mg x 60 tabl.		3,00	107,92	107,89	
Risset 4	4 mg x 20 tabl.		3,03	48,49	48,49	
Risset 4	4 mg x 60 tabl.		3,03	145,47	145,47	
Ryspolit	1 mg x 20 tabl.			2,54	10,14	10,14



Ryspolit	2 mg x 20 tabl.		2,63	21,05	21,05
Ryspolit	3 mg x 20 tabl.		3,00	35,96	35,96
Ryspolit	4 mg x 20 tabl.		3,03	48,50	48,49
Speridan 1mg	1 mg x 20 tabl.		2,54	10,14	10,14
Speridan 2mg	2 mg x 20 tabl.		2,63	21,07	21,05
Speridan 3mg	3 mg x 20 tabl.		3,00	35,98	35,96
Speridan 4mg	4 mg x 20 tabl.		3,03	48,50	48,49
<b>Sertindolum</b>					
Serdolect	0,012 g x 28 tabl.		14,84	311,60	311,60
Serdolect	0,016 g x 28 tabl.	16	14,70	411,47	411,47
Serdolect	4 mg x 30 tabl.		15,07	113,02	113,02

\* Bez uwzględnienia refundacji.

AW-3

#### 4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

**Australia** - 100% (20, 40, 60, 80 mg)

AW-89

Niemcy, Irlandia, Norwegia – 100% - materiały rejestracyjne wnioskodawcy

**Grecja** - 75%

**Dania** – 100% (10 mg/ml 20, 40, 60, 80 mg)

AW-90

**Czechy** – 93%

AW-91

**Słowacja** – 100% (20 mg/ml); częściowa refundacja (40, 60, 80 mg/ml)

**Szwecja** – 100%

**Wielka Brytania** – lek nie jest dostępny

## 5. Wnioski z dowodów naukowych

### 5.1. Analiza efektywności klinicznej

#### 5.1.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedstawiona przez producenta leku Zeldox® analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie poniższych wymagań krytycznych:

- Brak informacji o tym, iż wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół;
- Nie przeprowadzono konsultacji z ekspertami klinicznymi w celu uzyskania opinii na temat istniejących dodatkowych dowodów klinicznych;
- W analizie brakuje syntetycznego porównania populacji, wielkości populacji w poszczególnych badaniach, podtypu badania i oceny jakości danych. Dokonano syntetycznego opisu interwencji, ale bez zachowania formy tabelarycznej.

Ponadto wiarygodność analizy może być ograniczona z następujących powodów:

- jako datę ostatniego przeszukiwania bazy PubMed podano 19 marca 2007r., podczas gdy pozostałe bazy danych ostatni raz przeszukiwano dnia 8 sierpnia 2007r.;
- bazy The Cochrane Library nie przeszukiwano pod kątem badań pierwotnych, a jedynie w poszukiwaniu opracowań wtórnych;
- nie włączono do analizy skuteczności badania Lieberman 2005, opisano jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia pomimo faktu, iż publikacja zawiera dane liczbowe dotyczące skuteczności ocenianych leków przeciwpsychotycznych;
- w analizie zidentyfikowano błędy obliczeniowe (m.in błędnie policzone przedziały ufności: ZEL vs PL WMD dla skali MADRS; ZEL vs HAL WMD dla skali CGI-S; ZEL vs AMI WMD dla skali PANSS, ZEL vs. PL WMD dla skali MADRS).

Analiza została opracowana we wrześniu 2007 roku, w związku z tym obejmuje jedynie badania opublikowane tylko do tego okresu i nie została zaktualizowana o nowsze doniesienia.

Wyniki analizy producenta zostały porównane z rezultatami przeglądu systematycznego Komossa 2009, opisującego wyniki 9 badań, z których 5 zostało także włączonych do analizy producenta.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań
Analiza wnioskodawcy: [REDAKTOWANE] wrzesień 2007	Ocena efektywności klinicznej leku Zeldox® w porównaniu do placebo i innych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniu schizofrenia	Do września 2007r. (baza Pubmed – do marca 2007r.)	<b>Populacja:</b> chorzy na schizofrenię w wieku co najmniej 18 lat <b>Interwencja:</b> Zeldox (ziprasidone) <b>Komparator:</b> Placebo, risperidon, haloperidol, olanzapina, chloropromazyna, amisulpryd, kwetiapina, perfenazyna	N=4679	12 RCT (11 IIA, 1 IIIA), 3 przeglądy systematyczne 1-IA, 2-IB
Przegląd systematyczny Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PSS, Kissling W, Leucht	Zyprazydon w porównaniu z innymi lekami atypowymi	Do 27 kwietnia 2007r.	<b>Populacja:</b> dorośli ze schizofrenią <b>Interwencja:</b> Zeldox (ziprasidone) <b>Komparator:</b> amisulpryd, klozapina, olanzapina,	N= 3361	9 RCT (IIA)

S, 2009			kwetiapina, risperidon,		
Aktualizacja wyszukiwania	Zyprazydone w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwpsychotycznymi we wskazaniu schizofrenia	Do 14 grudnia 2009 roku	<b>Populacja:</b> dorośli ze schizofrenią <b>Interwencja:</b> ziprasidone <b>Komparator:</b> risperidon, kłozapina, aripiprazol, haloperidol, olanzapina, kwetiapina	N= 1101	8 RCT

W związku z tym, iż zarówno analiza producenta jak i odnaleziony przegląd Komossa 2009 oparte są na badaniach odnalezionych najpóźniej w 2007 roku, przeprowadzona została dodatkowo aktualizacja wyszukiwania nowych dowodów, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu i zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania badań, podanej przez autorów analizy. W rezultacie odnaleziono 8 publikacji, których wyniki opisano w analizie weryfikacyjnej.

Założenia przeglądu Komossa 2009 i analizy producenta nie są całkowicie zbieżne, najważniejsze różnice to:

- w analizie producenta nie uwzględniono wszystkich komparatorów, które były brane pod uwagę w przeglądzie Komossa 2009: kłozapina
- w przeglądzie Komossa 2009 dokonano syntezy ilościowej wyników w postaci metaanalizy, natomiast w analizie producenta, pomimo faktu, iż włączono do niej 5 tych samych badań, co do przeglądu Komossa 2009, wyniki badań opisywano oddzielnie.

AW- 21, 92-99

### 5.1.1.1. Efektywność kliniczna

W analizie przedstawionej przez firmę Pfizer wykonano systematyczny przegląd badań klinicznych w celu oceny skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa zyprazydonu w leczeniu schizofrenii u chorych dorosłych. W analizie uwzględniono doniesienia porównujące zyprazydon z innymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz z placebo, uwzględniające takie punkty końcowe jak: ocena w skali PANSS, BPRS, CGI, działania niepożądane, wykluczenia pacjentów z badań, poziom prolaktyny.

Do przeglądu nie włączano badań bez maskowania, retrospektywnych, otwartych lub post-hoc.

Włączone badania różniły się czasem trwania, dawką zyprazydonu i sposobem oceny skuteczności, dlatego też zostały omówione osobno.

Tabela: Wykaz skal i narzędzi oceny stosowanych w analizie firmy Pfizer.

Skala/ narzędzie oceny	Opis
Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)	Narzędzie do subiektywnej oceny jakości życia (wypełnia pacjent). Oceny obejmują zakres od 1 (wcale lub nigdy) do 5 (często lub zawsze) i dotyczą wielu obszarów życia: zdrowie fizyczne, relacje społeczne, aktywność ogólna, aktywności dające odpoczynek./przyjemność, satysfakcja z działania leków, satysfakcja ogólna życia. Im więcej punktów tym jakość życia lepsza.
PANSS (Positive and Negative Symptom Scale)	Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych Schizofrenii. Narzędzie ocenia nasilenie objawów schizofrenii. Skala użyta w badaniu, dotyczy 5 obszarów objawów: pozytywne, negatywne, pobudzenia, nastroju dysforycznego oraz wycofania społecznego. Każdy objaw oceniany jest na skali 7-stopniowej numerycznej przez przeszkolonego specjalistę od 1 (objaw nie występuje) do 7 (objaw o nasileniu krańcowo ciężkim).
CGI-S (Clinician's Global Impression of Severity) CGI-I (Clinician's Global Impression of Improvement)	Skala wrażenia ciężkości stanu klinicznego pacjenta wg klinicysty. W oparciu o swoje doświadczenie kliniczne lekarz ocenia stan pacjenta w skali nominalnej od 1 do 7, gdzie 1-stan bardzo dobry /zdrowy, 7- stan bardzo zły. Podobnie skala CGI-I wyraża ocenę wrażenia poprawy stanu klinicznego pacjenta wobec stanu wyjściowego. I tak 1- oznacza bardzo dużą poprawę, 4- bez zmian, 7 –bardzo duże pogorszenie stanu klinicznego pacjenta.

<b>GAF (Global Assessment of Functioning)</b>	Całościowa Ocena Funkcjonowania - pojedyncza skala, oceniająca poziom funkcjonowania życiowego pacjenta, jednocześnie w trzech aspektach: zdrowotnym, społecznym i zawodowym. Skala zawiera 10 zdefiniowanych przedziałów, z których każdy można dalej dzielić na 10 punktów. Ostatecznie powstaje dość dokładna 100-przedziałowa skala. Np. przedział od 100 do 91 oznacza, że pacjent doskonale funkcjonuje w wielu zakresach, problemy życiowe zawsze kontrolowane, lubiany przez innych ze względu na liczne zalety. Bez objawów. Przedział poniżej 10 oznacza utrwalone niebezpieczeństwo ciężkiego zranienia siebie lub innych albo utrwalona niezdolność do utrzymania minimum osobistej higieny albo poważne działania samobójcze z wyraźnym oczekiwaniem śmierci.
<b>BDI (Brief Distress Inventory)</b>	Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta i obejmujący 24 punktów pozwalających na ocenę emocjonalnych problemów pacjenta. Odpowiedzi są oceniane na 5-stopniowej skali (od 0 do 4), gdzie wyższa punktacja wyraża kłopoty emocjonalne o większym nasileniu.
<b>DSAS (Distress Scale for Adverse Events)</b>	22- elementowy inwentarz działań niepożądanych, które mogą pojawić się w związku ze stosowaniem leków. Działania niepożądane są oceniane podczas wywiadu lekarza z pacjentem na skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza brak objawu a 4 występowanie działania niepożądanego w nasileniu krańcowym. Na podstawie tego inwentarza można oceniać liczbę działań niepożądanych (NAS- Number of Adverse Symptoms), nasilenie (SI- Symptoms Intensity) oraz stopień, w jakim utrudniają leczenie i funkcjonowanie pacjenta (GDI- General Distress Index).
<b>DAI (Drug Attitude Inventory)</b>	Ocena postawy pacjenta wobec leku/leczenia zawiera 30 pytań dotyczących oceny korzyści i wpływu na zdrowie leku. Pacjent zgadza się lub nie z podanymi zdaniami na ten temat.
<b>BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) BPRSd (BPRS-derived)</b>	Ocena nasilenia 18 objawów, ocenianych za pomocą 7-stopniowej skali (0-6 lub 1-7). Ocenie podlegają objawy występujące u pacjenta w ciągu ostatnich 7 dni. Oceny dokonuje przeszkolony lekarz specjalista. Skala BPRSd składa się z tych samych pozycji co BPRS, ale ocena objawów jest jak w skali PANSS.
<b>SWN (Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment Scale)</b>	Jest narzędziem do oceny samopoczucia. Pacjent ocenia swoje samopoczucie odnosząc się do zestawu stwierdzeń i oceniając każde z nich na skali od 0 do 6.
<b>SF-12 (Short Form Health Survey)</b>	Jest to skrócona wersja szerszego kwestionariusza (SF-36), służącego do oceny zdrowia fizycznego oraz psychicznego jako pochodnych jakości życia. Im wyższa punktacja tym lepsza ocena jakości życia. W populacji ludzi zdrowych w wieku 18-65 punktacja odniesienia wynosi 49,2 dla zdrowia fizycznego oraz 50,1 dla zdrowia psychicznego.
<b>SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)</b>	Ocena 5 objawów (kliniczna klasyfikacja negatywnych symptomów u pacjenta): stopień afektywne; alogia (zubożałe myślenie), apatia/awolicjonalność; ahedonia i asocjalność; i zaburzenia uwagi. Oceny są przeprowadzane w sześciostopniowej skali (0=brak, 5=poważny).
<b>MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)</b>	Narzędzie do oceny działania leków przeciwdepresyjnych oraz pomiaru zmiany stanu klinicznego chorego. Zawiera ona 10 pytań umożliwiających ocenę objawów depresyjnych. Pozwala na oszacowanie takich parametrów jak: smutek, napięcie wewnętrzne, zaburzenia snu, apetyt, koncentracja, znużenie, myśli samobójcze i inne. Im wyższa liczba punktów w skali MADRS, tym większe nasilenie choroby.
<b>HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)</b>	Badanie przeprowadza doświadczony obserwator, czyli lekarz znający standardy oceny nasilenia objawów. Kwestionariusz jest złożony z 17 pozycji (HAMD-17) i umożliwia ocenę takich objawów depresji, jak: obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia rytmu dobowego, zaburzenia snu, spowolnienie psychomotoryczne, obniżenie libido, zaniżenie samooceny, poczucie winy, hipochondria, spadek masy ciała, lęk psychiczny i somatyczny oraz współistniejące dolegliwości somatyczne. Lekarz wykonujący test może zastosować 3- lub 5-stopniową gradację oceny ilościowej objawów klinicznych. Im wyższa liczba punktów w skali HAM-D, tym większe nasilenie choroby.
<b>HAS (Hillside Akathisia Scale)</b>	Skala obejmuje dwie pozycje: wewnętrzne.zdenerwowanie (niepokój) i potrzeba ruchu (z podziałem na: odcinek osiowy, kończyny górne i kończyny dolne). Każda pozycja jest oceniana w 4 stopniowej skali, z oddzielną oceną pacjenta w pozycji siedzącej, stojącej i leżącej.
<b>QLF (Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale)</b>	Ocena (0-126) funkcjonowania społecznego i zachowania pacjenta – niższe wartości – obrazują słabsze zdrowie psychiczne.
<b>SAS (Simpson-Angus Scale)</b>	10-cio stopniowa skala, Składa się z 1-nej pozycji do pomiaru sposobu chodzenia (hipokinezji), 6-ciu pozycji do pomiaru sztywności i 3-ch pozycji do pomiaru odruchu mrugania (glabella tap), drżenia i ślinienia. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych.
<b>AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)</b>	Składa się z 12 pozycji oceniających mimowolne ruchy różnych części ciała pacjenta. Każda z pozycji oceniana jest w 5-ciostopniowej skali od 0 do 4 (0 - brak do 4 - poważny).

<p>ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale)</p>	<p>Skala oceny objawów pozapiramidowych, inwentarz kliniczny składający się z 8 sekcji, tj. 4 podskal:                  1) kwestionariusza subiektywnej oceny nasilenia objawów pozapiramidowych i zaburzeń ruchowych (łącznie 7 objawów, nasilenie każdego z nich ocenia się w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 3 - maksymalne jego nasilenie),                  2) nasilenia parkinsonizmu i akatyzi mierzonego podczas badania fizykalnego (17 elementów ocenianych w skali 0-6, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 6 - maksymalne jego nasilenie),                  3) nasilenia dystonii w badaniu fizykalnym (10 elementów ocenianych w skali 0-6, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 6 - maksymalne jego nasilenie),                  4) nasilenia dyskinez w badaniu fizykalnym (7 elementów ocenianych w skali 0-6, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 6 - maksymalne jego nasilenie)</p>
---	---

AW-21, 43, 102, 104

### 1. Ocena skuteczności: zypasidon versus placebo

#### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza obejmuje 3 badania: Arato 2002 – czas trwania 1 rok, Daniel 1999 – 6 tygodni, Keck 1998 – 4 tygodnie).

Wszystkie wyniki wskazują na poprawę u pacjentów leczonych zypasidone w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo.

Istotne statystycznie zmiany **na korzyść zypasidone względem placebo** odnotowano przy ocenie:

- redukcji liczby punktów w skali BPRS dla zypasidone w dawce 40 mg/dzień w przypadku objawów poznawczych i 120 mg/dzień we wszystkich przypadkach; skala CGI-S – zypasidon w dawce 120 mg/dzień; skala SANS – zypasidon w dawce 40 mg/dzień (badanie Keck 1998).
- redukcji punktów (skala CGI-I): w grupie zypasidone w dawce 80 i 160 mg/dzień odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę wynosi odpowiednio 32,7 % (p=0,39) i 42,7 % (p<0.05) a w grupie placebo, odsetek ten wyniósł 26,1% (badanie Daniel 1999).
- redukcji punktów (skala MADRS) - przy dawce 80 mg/dzień jedynie w przypadku różnicy średnich zmian dla wszystkich pacjentów; przy dawce 160 mg/dzień w przypadku różnicy średnich zmian u pacjentów z objawami schizofrenii i pacjentów z wynikiem w skali MADRS >14 (badanie Daniel 1999).
- w badaniu Arato 2002 różnice pomiędzy grupami dla wszystkich zastosowanych skal były istotne statystycznie (PANSS, CGI-S, GAF). Większą poprawę zanotowano dla wyższych dawek zypasidone.

Pozostałe wyniki nie są istotne statystycznie.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Przegląd nie uwzględnia porównania zypasidone z placebo.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań porównujących zypasidon z placebo.

Tabela Wyniki zeldox versus placebo, różnice średnich zmian; wiersze wyróżnione – wyniki istotne statystycznie.

Skala	Dawka [mg/dzień]	Badanie	N	Różnica średnich zmian (95%CI)
				Ocena całkowita
BPRS	40	Analiza producenta (Keck 1998)	43	-1,1 (-4,92; 2,72)
	120		41	-6,0 (-9,76; -2,24)
CGI-S	40	Analiza producenta (Arato 2002)	43	-0,2 (-0,5; 0,1)
	40		71	-0,6 (bd) p=0,002
	80		68	-0,8 p<0,001 IS
	120		41	-0,4 (-0,69; -0,11)
SANS	40	Analiza producenta (Keck 1998)	66	-0,8 (bd) p<0,001
	120		43	-6,2 (-12,05; -0,35)
GAF	40	Analiza producenta (Arato 2002)	41	-5,00 (-10,25; 0,25)
	80		71	6,9 p=0,005
	160		68	8,5 p=0,001
MADRS	40	Analiza producenta (Arato 2002)	66	9,1 p<0,001
	80		100	-0,5 (-2,31; -1,31)*
PANSS	160	Analiza producenta (Daniel 1999)	100	-1,8 (-3,7; 0,10)
	40		71	-13,1 (bd), p=0,001
	80		68	-12,7 (bd), p=0,001
	160	67	-16,8 p<0,001 IS	

\*wynik obliczony w analizie producenta nie zawiera się w podanym przedziale ufności

## 2. Ocena skuteczności: zyprazydon versus risperidon

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza firmy obejmuje dwa badania, w których porównywano te interwencje: (Addington 2004 – 8 tygodni, Lieberman 2005 – 18 miesięcy), jednakże wyniki drugiego badania uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa.

We wszystkich skalach oceny skuteczności w obu porównywanych grupach pacjentów uzyskano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych (patrz: Tabela), pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

We wszystkich opisanych badaniach średnia dobową dawkę zyprazydonu mogła być zawyżona w stosunku do dawki risperidonu (Addington 2004 – zyprazydon:114,2 mg/dzień, risperidon:7,4 mg/dzień, Liebermann 2005 – odpowiednio 112,8 i 3,9mg/dzień; podczas gdy optymalne dobowe (ChPL) dawki to odpowiednio 80 i 4-6mg/dzień dla zyprazydonu i risperidonu, maksymalne zalecane: 160 i 16 mg/dzień), natomiast zalecane przez WHO DDD to 80mg dla zyprazydonu i 5mg dla risperidonu. AW-3, 21

### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przypadku przeglądu systematycznego Komossa 2009 odnotowano jeden istotny statystycznie wynik na korzyść risperidonu w przypadku skali PANSS (ocena objawów pozytywnych) i PANSS (ocena całkowita), jednakże w przeglądzie do tej metaanalizy zostały włączone wyniki z badań z 3 publikacji (Addington 2004, Stroup 2006, Lieberman 2005), z których dwie opisywały to samo badanie (Stroup 2006, Lieberman 2005), ponadto dane liczbowe podane w przeglądzie Komossa 2009 różnią się z danymi zawartymi w publikacji, co może ograniczać wiarygodność metaanalizy. AW-92

### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 3 badania dodatkowe porównujące zyprazydon z risperidonem: Addington 2009, okres obserwacji: 44 tygodnie, dawki: zyprazydon 80-160 mg/dzień, risperidon – 6-10 mg/dzień (przedłużenie badania Addington 2004), Zink 2009 (okres obserwacji 6 tyg.), McCue 2006 (okres obserwacji min. 3 tyg., dawki: zyprazydon: 40-240 mg/dzień, risperidon: 2-9 mg/dzień). Do badania Zink 2009 włączano pacjentów leczonych klozapiną w dawce 50 mg/tydzień i którzy częściowo reagowali na leczenie, a następnie pacjentów losowo przydzielono do grupy z zyprazydonem (n=12, średnia dawka 134 mg/dzień) lub risperidonem (n=12, średnia dawka 4 mg/dzień). Dawki zyprazydonu mogły być zawyżone w stosunku do dawek risperidonu (McCue 2006, Zink 2009), w badaniu Addington 2009 średnie dawki dzienne obu leków mogły przewyższać DDD zalecane przez WHO.

W obu grupach odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów choroby ocenianych przy użyciu skal PANSS, SANS, HAMD, Hillside Akathisia Scale, względem punktacji wyjściowych (Zink 2009). Niemniej pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano znamienych statystycznie różnic. W badaniu McCue 2006 risperidon okazał się mniej skuteczny od zyprazydonu w zakresie redukcji punktów w skali BPRS (brak informacji o istotności statystycznej pomiędzy grupami). W przypadku badania Addington 2009 zarówno zyprazydon jak i risperidon wykazały podobną skuteczność. W obu grupach odnotowano klinicznie istotną poprawę względem wartości wyjściowych przy ocenie nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS i CGI-S, jednakże pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano znamienych statystycznie różnic. AW-93, 94, 95

Tabela. Wyniki zyprazydon versus risperidon, wiersze wyróżnione – wyniki istotne statystycznie.

Skala	Badanie	Interwencja	Średnia dawka [mg/dzień]	N	Różnica średnich zmian (95% CI)
PANSS (ocena całkowita)	Analiza producenta (Addington 2004)	ZEL	80-160	123	1,5 p=0,95 NS
		RIS	6-10	132	
	Komossa 2009 (Addington 2004, Stroup 2006, Lieberman 2005)	ZEL		467	3,91 (0,27; 7,55)*^ Na korzyść risperidonu
		RIS		549	
	Aktualizacja (Addington 2009)	ZEL	80-160	58	5,2, p=0,29 NS
		RIS	6-10	72	
PANSS (ocena objawów negatywnych)	Analiza producenta (Addington 2004)	ZEL	114,2	123	0 NS
		RIS-	7,4	132	
	Komossa 2009 (Addington 2004, Stroup 2006)	ZEL		284	0,04 (-1,12; 1,20)
		RIS		216	
	Aktualizacja (Addington 2009)	ZEL	80-160	58	-0,4 p=0,78 NS
		RIS-	6-10	72	
PANSS (ocena obj. pozyt.)	Komossa 2009 (Stroup 2006)	ZEL		135	2,50 (0,38; 4,62)* Na korzyść risperidonu
		RIS-		69	

CGI-S (nasilenie objawów choroby)	Analiza producenta (Addington 2004)	ZEL	114,2	124	0,1 <sup>1</sup> NS
		RIS	7,4	132	
	Aktualizacja (Addington 2009)	ZEL	80-160	58	0,4 p=0,19 NS
RIS	6-10	72			
BPRS (ocena całkowita)	Aktualizacja (McCue 2006)	ZEL	151,2	50	-1,2 b.d.
		RIS	5,2	57	
GAF (ogólna ocena funkcjonowania pacjenta)	Analiza producenta (Addington 2004)	ZEL	114,2	108	0,9 <sup>1</sup> NS
		RIS	7,4	111	
	Aktualizacja (Addington 2009)	ZEL	80-160	58	-4,7 p=0,22 NS
		RIS	6-10	72	
MADRS (ocena całkowita)	Aktualizacja (Addington 2009)	ZEL	80-160	58	-0,9 p=0,63 NS
		RIS	6-10	72	

<sup>1</sup> policzona przez pracownika AOTM

\* dane w przeglądzie Komossa różnią się z danymi dostępnymi w oryginalnym artykule (Stroup 2006: PANSS objawy pozytywne = -1,5, PANSS ocena całkowita, objawy negatywne – b.d. liczbowych, Liebermann 2005 – b.d. liczbowych dotyczących oceny skuteczności)

^metaanaliza wykonana dla wyników 3 publikacji, z których 2 opisują to samo badanie

Tabela. Wyniki zyprazydon versus risperidon dla badania Addington 2004, skala PANSS

PANSS (ocena całkowita – poprawa w %)	N (zyprazydon)	N (risperidon)	OR (95% CI)	Uwagi
20%	72	91	0,63 (0,36;1,1)	NS
30%	50	69	0,62 (0,37;1,05)	NS
40%	35	39	0,95 (0,53; 1,68)	NS
50%	22	19	1,29 (0,62;2,69)	NS

### 3. Ocena skuteczności: zyprazydon versus haloperidol

#### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza firmy obejmuje 3 badania: Brook 2005 (okres obserwacji: 6 tyg., dawki: zyprazydon:40-80 mg/dzień, haloperidol: 5-20 mg/dzień), dawki: , Hirsch 2002 (okres obserwacji: 28 tyg., dawki: zyprazydon 80-160 mg/dzień; haloperidol 5-15 mg/dzień); Goff 1998 (okres obserwacji: 4 tyg., dawki: zyprazydon: 4, 10, 40, 160 mg/dzień; haloperidol: 15 mg/dzień).

Dawki dobowe zalecane w charakterystykach produktów leczniczych dla zyprazydonu i haloperidolu to odpowiednio: 80 i 2-9 mg, maksymalne: 160 i 30 mg, zalecane przez WHO to 80mg dla zyprazydonu i 8 mg dla haloperidolu. W badaniach Brook 2005 i Goff 1998 dawka haloperidolu może być zawyżona w porównaniu z dawką zyprazydonu, w badaniu Hirsch 2002 może być zawyżona dawka zyprazydonu.

W badaniu Hirsch 2002 wyniki uzyskane przy pomocy zastosowanych skal (PANSS – ocena całkowita i ocena objawów negatywnych; BPRSd, GAF, MADRS, CGI-S) nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy grupami. Wyjątek stanowiła ocena redukcji nasilenia objawów w CGI-I (Brook 2005), w której odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść zyprazydonu). Oceniano także średnią procentową poprawę jakości życia w skali QLS (Hirsch 2002), i chociaż odnotowano wyższą poprawę w grupie zyprazydonu, różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu Brook 2005 oceniano również skuteczność kliniczną w krótkoterminowym okresie leczenia (3dni), w którym pacjenci otrzymywali leki domięśniowo. Tylko w przypadku średniej różnicy zmiany punktów dla skali BPRS odnotowano istotny statystycznie wynik p<0,0018 na korzyść zyprazydonu. W przypadku pozostałych skal (CGI-S, CGI-I) odnotowano zbliżoną zmianę ilości punktów i poprawę dla obu interwencji.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie brak porównania zyprazydonu z haloperidolem.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Aktualizacja wyszukiwania wyłoniła 1 dodatkowe doniesienie: McCue 2006 (czas trwania 3 tyg., dawki: zyprazydon: 40-230 mg/dzień, haloperidol: 4-30 mg/dzień).

Nie odnaleziono informacji o istotności statystycznej pomiędzy lekami w zakresie zmiany liczby punktów w skali BPRS, jednakże haloperidol okazał się mniej skuteczny w zakresie redukcji nasilenia objawów schizofrenii niż zyprazydon (różnica średniej zmiany l. punktów=2,2).

Tabela. Wyniki zyprazydon versus haloperidol, wiersze wyróżnione – wyniki istotne statystycznie.

Skala	Badanie	Interwencja	Średnia dawka	N	Średnia zmiana l. punktów (SD)	Różnica średniej zmiany (95% CI)
-------	---------	-------------	---------------	---	--------------------------------	----------------------------------

		[mg/dzień]					
PANSS (ocena całkowita)	Analiza producenta (Hirsch 2002)	ZEL	109,5	110	64,4 (22,0)	-1,20 (-4,97; 2,57)	
		HAL	8,6	117	65,6 (18,8)		
GAF (ogólna ocena funkcjonowania pacjenta)		ZEL	109,5	110	56,2 (16,2)	0,1 (-2,67; 2,86)	
		HAL	8,6	117	56,1 (13,7)		
MADRS (ocena objawów depresyjnych)		ZEL	109,5	110	13,4 (9,3)	-0,1 (-1,69; 1,49)	
		HAL	8,6	117	13,5 (7,9)		
CGI-S (nasilenie objawów choroby)		Analiza producenta (Brook 2005)	ZEL	10-20	429	-1,35	0,19 (-0,07; 0,45)
			HAL	2,5-5,0	138	-1,54	
BPRS (ocena całkowita)	Analiza producenta (Goff 1998)	ZEL	4	19	-11,6	■	
		HAL	15	17	-5,7	■	
		ZEL	10	17	-11,6	■	
		HAL	15	17	-5,4	■	
		ZEL	40	17	-5,7	■	
		HAL	15	17	-11,6	■	
		ZEL	160	20	-11,9	■	
		HAL	15	17	-11,6	■	
	Aktualizacja (McCue 2006)	ZEL	151,2	50	-14,2	■	
		HAL	5,2	57	-16,4	■	
CGI-I (nasilenie choroby)	Analiza producenta (Goff 1998)	ZEL	4	19	-0,1	■	
		HAL	15	17	-1,1 p<0,01	■	
		ZEL	10	17	-0,2	■	
		HAL	15	17	-1,1 p<0,01	■	
		ZEL	40	17	-0,2	■	
		HAL	15	17	-1,1 p<0,01	■	
		ZEL	160	20	-1,2 p=0,001	■	
		HAL	15	17	-1,1 p<0,01	■	
BPRS (ocena całkowita)	Badanie Interwencja	N	Średnia zmiana l. punktów		Różnica średniej zmiany <sup>1</sup> (95% CI)		
		ZEL	429	-14,99			
		HAL	138	-15,79			

#### 4. Ocena skuteczności: zyprazydon versus olanzapina

##### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza firmy oparta jest na 3 badaniach: Simpson 2004 (okres obserwacji: 6 tyg. dawki: zyprazydon:40-80 mg/dzień, olanzapina: 5-15 mg/dzień), Breier 2005 (okres obserwacji: 28 tyg., dawki: zyprazydon:115,96 mg/dzień, olanzapina: 15,27 mg/dzień), Liebermann 2005 (okres obserwacji: 18 miesięcy, dawki: zyprazydon: 112,8 mg/dzień, olanzapina: 20,1 mg/dzień)). Dawki podane w charakterystykach produktów leczniczych: zyprazydon: zalecana 80, maksymalna 160 mg/dobę, olanzapina: zalecana 10 i maksymalna: 20 mg/dobę. W przypadku badania Liebermann 2005 średnia dobową dawką olanzapiny (20,1 mg) jest wyższa od dawki maksymalnej, zalecanej w charakterystyce produktu leczniczego (20 mg), w badaniu Breier 2005 dawki obu leków przewyższają DDD zyprazydonu i olanzapiny zalecane przez WHO (80 i 10 mg).

W badaniu Breier 2005 wyniki dla wszystkich skal są istotne statystycznie na korzyść olanzapiny, z wyjątkiem skali PANSS (ocena objawów negatywnych) – wynik statystycznie istotny na korzyść zyprazydonu oraz PANSS (ocena redukcji nadmiernej pobudliwości) – wynik nieistotny statystycznie na niekorzyść zyprazydonu.

W badaniu Simpson 2004 w przypadku oceny skuteczności leczenia w skalach BPRS (ocena całkowita i nasilenie objawów psychopatologicznych), PANSS, CGI różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, w obu grupach odnotowano poprawę.

##### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przypadku przeglądu wyniki w zakresie redukcji punktów w skalach oceniających skuteczność są istotne statystycznie na korzyść olanzapiny (skala PANSS - ocena całkowita i objawów pozytywnych i GAF), z wyjątkiem skali BPRS. Brak istotnych statystycznie różnic w przypadku oceny za pomocą skali PANSS (ocena objawów negatywnych) i QLF (Quality of life total score).

##### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania



Dodatkowa aktualizacja wyszukiwania wyłoniła publikacje McCue 2006 (czas trwania 3 tyg., dawki: zyprazydon: 40-230 mg/dzień, olanzapina: 5-40 mg/dzień) i Simpson 2005 (czas trwania 6 miesięcy, dawki zyprazydon: 78-162 mg/dzień, olanzapina: 5-15 mg/dzień (przedłużenie badania Simpson 2004, uwzględnionego w analizie producenta i w przeglądzie Komossa 2009). W badaniu Simpson stosowana dawka zyprazydonu znacznie przewyższa zalecaną przez WHO.

Olanzapina okazała się mniej skuteczna niż zyprazydon w ocenie skuteczności za pomocą skali BPRS (McCue, brak informacji o istotności statystycznej pomiędzy grupami). Oba leki wykazały się równie skuteczne (Simpson 2005) w zakresie redukcji liczby punktów w skalach BPRS, CGI, PANSS (niemniej różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie).

Tabela Wyniki zyprazydon versus olanzapina, wiersze wyróżnione – wyniki istotne statystycznie.

Skala	Badanie	Interwencja	Średnia dawka [mg/dzień]	N	Średnia zmiana l. punktów (SD)	Różnica średnich zmian (95%CI)
PANSS (ocena całkowita)	Analiza producenta (Breier 2005)	ZEL	115,96	261	-26,0 (28,3)	9,7 (6,39;13,00) p<0,001 Na korzyść olanzapiny
		OLA	15,27	268	-35,7 (26,5)	
PANSS (ocena objawów pozytywnych)	Analiza producenta (Breier 2005)	ZEL	115,96	261	-7,6 (8,7)	2,9 (1,89; 3,91) p<0,001 Na korzyść olanzapiny
		OLA	15,27	268	-10,5 (8,0)	
	Komossa 2009 (Stroup 2006, Breier 2005)	ZEL	-	396	-	3,11 (1,93, 4,30)* Na korzyść olanzapiny
		OLA	-	334	-	
PANSS (ocena objawów negatywnych)	Analiza producenta (Breier 2005)	ZEL	115,96	261	-8,5 (7,4)	-14,8(-15,70;-13,90) p<0,003 Na korzyść zyprazydonu
		OLA	15,27	268	6,3 (7,6)	
	Komossa 2009 (Stroup 2006, Breier 2005)	ZEL	-	396	-	
		OLA	-	334	-	
BPRS (ocena całkowita)	Aktualizacja (McCue 2006)	ZEL	151,2	50	-14,2 (12,9)	-0,7 b.d.
		OLA	5,2	52	-14,9 (11,3)	
CGI (ocena skuteczności leczenia)	Analiza producenta (Breier 2005)	ZEL	115,96	263	-1,1 (1,4)	0,5 (0,33; 0,67) p<0,001 Na korzyść olanzapiny
		OLA	15,27	268	-1,6 (1,4)	
Heinrichs-Carpenter Qualy (ocena jakości życia)		ZEL	115,96	260	10,9 (25,5)	-3,7 (-7,17;-0,22) p=0,04 Na korzyść olanzapiny
		OLA	15,27	270	14,6 (24,2)	
GAF	Komossa 2009 (Kinon 2006)	ZEL	-	158	-3,15 (13,13)	3,49 (0,64; 6,34) Na korzyść zyprazydonu
		OLA	-	168	-6,64 (13,13)	

\* dane w przeglądzie Komossa różnią się z danymi dostępnymi w oryginalnym artykule (Stroup 2006: PANSS objawy pozytywne (-3,4, różnica istotna statystycznie na korzyść zyprazydonu, i negatywne – b.d. liczbowych)

## 5. Ocena skuteczności: zyprazydon versus chloropromazyna

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na wynikach jednego badania: Kane 2006. Badanie składało się z 2 faz:

- I faza – pacjenci przyjmowali chloropromazynę (6 tyg., dawka - do 30 mg/dzień);
- II faza – pacjenci przyjmowali chloropromazynę lub zyprazydon (12 tyg., dawka – od 20 do 80 mg 2 x dziennie (zyprazydon) i 50 - 600 mg 2 x dziennie chloropromazyna).

W przypadku oceny skuteczności za pomocą skali BPRSd poprawę stanu zdrowia, definiowaną jako >20% redukcja liczby punktów w skali BPRSd, odnotowano u 55% pacjentów przyjmujących zyprazydon i u 58% pacjentów w grupie chloropromazyny (brak informacji o istotności statystycznej wyników). W skali CGI-S i MADRS odnotowano poprawę w obu grupach terapeutycznych, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W skali PANSS odnotowano redukcję liczby punktów na korzyść zyprazydonu (ocena całkowita - wyniki nieistotne statystycznie; objawy negatywne – istotne statystycznie – p<0,05).

### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie brak porównania dotyczącego zyprazydonu i chloropromazyny.

### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono dodatkowych doniesień.

## 6. Ocena skuteczności: zyprazydon versus kwetiapina

#### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza nie obejmuje takiego porównania.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Pomiędzy ocenianymi grupami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (skala PANSS – ocena całkowita i objawy pozytywne i negatywne, poprawa wystąpiła w obu grupach). Należy mieć na uwadze, że dane przedstawione w przeglądzie Komossa 2009 różnią się z danymi dostępnymi w oryginalnych artykułach włączonych do metaanalizy (Stroup 2006 i Liebermann 2005: b.d. liczbowych), w związku z tym mają ograniczoną wiarygodność.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono dodatkowych doniesień.

### **7. Ocena skuteczności: zyprazydon versus amisulpryd**

#### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza została oparta na jednym badaniu Olie 2006 (czas trwania 12 tyg., dawki: zyprazydon: 118 mg/dzień, amisulpryd: 144,7 mg/dzień). Dawki podane w charakterystykach produktów leczniczych: zyprazydon: zalecana 80, maksymalna 160 mg/dobę; amisulpryd: 400-800mg/dobę, maksymalna: 1200mg/dobę, zalecane przez WHO: 80 mg dla zyprazydonu i 400 mg dla amisulprydu.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji nasilenia objawów schizofrenii przy użyciu poszczególnych skal (Tabela).

Tabela Wyniki zyprazydon versus amisulpryd (Analiza producenta, badanie Olie 2006).

Skala	Interwencja	Średnia dawka [mg/dzień]	N	Średnia zmiana l. punktów (SD)	Różnica średniej zmiany (95%CI)
PANSS (ocena objawów negatywnych,	ZEL	118	59	-6,1 (-7,8; -4,3)	0,81 (-1,47; 3,10) P=0,48
	AMI	144,7	63	-6,9 (-8,5; -5,3)	
PANSS (ocena całkowita)	ZEL	118	59	-11,9 (-16,9; -6,9)	2,78 (-3,72; 9,72) p=0,40
	AMI	144,7	63	-14,6 (-19,3; 1,0)	
CGI-S (ocena skuteczności leczenia)	ZEL	118	59	-0,6 (-0,9; -0,3)	0,11 (-0,27; 0,48) p=0,58
	AMI	144,7	63	-0,7 (-1,0; -0,5)	
BPRS (ocena skuteczności leczenia)	ZEL	118	59	-5,2 (8,0; -2,4)	2,08 (-1,55; 5,71) p=0,26
	AMI	144,7	63	-7,3 (-9,9; -4,6)	

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie odnalezionym przez AOTM porównanie oparto na tym samym badaniu, które włączono do analizy producenta (Olie 2006), stąd wyniki są zbieżne. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w skalach oceniających skuteczność leczenia, jednakże w badaniu Olie 2006 nie opisano wyników dla skali PANSS (objawy pozytywne), co według autorów było przykładem wpływu sponsora na badaczy, jednakże w publikacji nie odnaleziono potwierdzenia dla tej informacji.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono dodatkowych doniesień.

### **8. Ocena skuteczności zyprazydon versus kłozapina**

#### Wyniki na podstawie analizy producenta

Nie obejmuje takiego porównania.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Analizę oparto na podstawie jednego badania Sacchetti 2006 (czas trwania 18 tygodni, dawki: zyprazydon: 80-160 mg/dzień, kłozapina: 250-600 mg/dzień). Dawki podane w charakterystykach produktów leczniczych: zyprazydon: zalecana 40, maksymalna 160 mg/dobę, kłozapina: optymalna: 300-450, maksymalna 900 mg/dobę, zalecane przez WHO (DDD) to 80mg dla zyprazydonu i 300 mg dla kłozapiny. Dawki obu preparatów w badaniu przewyższały zalecane DDD.

Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie różnicy w redukcji liczby punktów w skali PANSS, poprawa wystąpiła w obu grupach pacjentów.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Odnaleziono 2 publikacje porównujące zyprazydon z kłozapiną (Harvey 2008, czas trwania 12 tyg. dawki: zyprazydon - 80-160 mg/dzień, kłozapina: 25-600 mg/dzień) i Sacchetti 2009 (czas trwania 18 tyg., dawki: zyprazydon: 80-160 mg/dzień, kłozapina: 250-600 mg/dzień). Dawki w badaniu dla obu leków przewyższały zalecane DDD.

W przypadku badania Harvey 2008 nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w przypadku skali PANSS, w obu grupach odnotowano istotną poprawę o 25 i 24,5 punktów odpowiednio w grupie zyprazydonu i kłozapiny. W przypadku pacjentów leczonych zyprazydonem wystąpiła niewielka ale istotna statystycznie poprawa w zakresie umiejętności poznawczych ( $p < 0,05$ ).

W badaniu Sacchetti 2009 w obu grupach odnotowano znaczącą i istotną statystycznie poprawę dla skal: PANSS (ogółem), CGI-S, CGI-I, CDSS, GAF, jednakże bez różnic pomiędzy lekami.

## **9. Ocena skuteczności zyprazydon versus aripiprazole**

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Nie obejmuje takiego porównania.

### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Nie obejmuje tego porównania

### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Odnaleziono 2 publikacje: Zimbroff 2007 (czas trwania: 4 tyg., dawki: 80-160 mg/dzień – zyprazydone, 10-30 mg/dzień – aripiprazole) i McCue 2006 (czas trwania 3 tyg., dawki: zyprazydon: 40-230 mg/dzień, aripiprazole: 10-45 mg/dzień). Dawki podane w charakterystykach produktów leczniczych: zyprazydon: zalecana 80, maksymalna 160 mg/dobę, aripiprazole: optymalna: 10-30, maksymalna 30 mg/dobę, zalecane przez WHO - 80mg dla zyprazydonu, 15mg dla aripiprazolu. W badaniu McCue stosowane dawki leków znacznie przewyższały zalecane przez WHO DDD.

Ocena skuteczności (Zimbroff 2007) wykazała podobne działanie obu leków w przypadku redukcji liczby punktów skal psychiatrycznych CGI-S, PANSS, wyniki nie są istotne statystycznie.

W przypadku badania McCue 2006 zyprazydon okazał się mniej skuteczny niż aripiprazol (skala BPRS, brak informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami).

AW-21; AW-92-99

## **10. Ocena skuteczności na podstawie innych doniesień**

*“Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis”, Stefan Leucht, Caroline Corves, Dieter Arbter, Rolf R Engel, Chumbo Li, John M Davis, Lancet 2009; 373: 31–41*

Zyprazydon posiada porównywalną skuteczność z lekami I generacji (pozytywne i negatywne objawy schizofrenii), jednocześnie nie powoduje przyrostu masy ciała w porównaniu z amisulprydem, kłozapiną, olanzapiną, kwetiapią, risperidonem, sertindolem i zotepiną.

AW-40

### **5.1.1.2. Bezpieczeństwo**

#### **5.1.1.2.1. Informacje z wniosku**

#### **5.1.1.2.2. Informacje z ChPL**

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zebrane na podstawie wyników badań krótkoterminowych (4-6 tygodni) z użyciem stałej dawki leku u pacjentów ze schizofrenią oraz o bardzo krótkich okresach obserwacji (3 tygodnie), z zastosowaniem zmiennej dawki u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Wystąpienie tych działań miało prawdopodobny lub możliwy związek z leczeniem zyprazydonem, a ich częstość była większa niż w grupie placebo.

Działania niepożądane zostały podzielone według klasy i częstości występowania: bardzo częste (do 1/10); częste (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ). Występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych może być związane z chorobą podstawową lub być wynikiem jednoczesnego stosowania innych leków.

Tabela. Podział działań niepożądanych według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów narządowych	Działania niepożądane
Zakażenia i infestacje	

Rzadko	Nieżyt nosa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Zwiększenie apetytu
Rzadko	Hipokalcemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Niepokój ruchowy
Niezbyt często	Pobudzenie, lęk, uczucie ucisku w gardle, koszmary senne
Rzadko	Napady paniki, objawy depresyjne, spowolnienie umysłowe, spływanie afektu, anorgazmia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Dystonia, akatyzyja, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm (w tym objaw koła zębatego, spowolnienie ruchowe, hipokineza), drżenie, zawroty głowy, uspokojenie, senność, bóle głowy
Niezbyt często	Jogólnione drgawki toniczno-kloniczne, dyskinezy późne, dyskinezy, ślinienie się, ataksja, zaburzenia mowy, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, zaburzenia koncentracji uwagi, nadmierna potrzeba snu, niedoczulica, parestezje, letarg
Rzadko	Kręcz szyi, niedowład, bezruch, wzmożone napięcie, zespół niespokojnych nóg
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Limfopenia
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Światłowstręt
Rzadko	Niedowidzenie, zaburzenia widzenia, świąd oczu, suchość oczu
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum uszny
Rzadko	Ból ucha
<b>Zaburzenia naczyń</b>	
Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy, nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Rzadko	Nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, zmienne ciśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Duszność, ból gardła
Rzadko	Czkawka
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Nudności, wymioty, zaparcia, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny,
Niezbyt często	Biegunka, zaburzenia połykania, zapalenie błony śluzowej żołądka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, obrzęk języka, pogrubienie języka, wzdęcia
Rzadko	Refluks żołądkowo-przełykowy, luźne stolce
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, trądzik
Rzadko	Łuszczyca, alergiczne zapalenie skóry, łysienie, obrzęk twarzy, rumień, wysypka grudkowa, podrażnienie skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Sztwywność mięśniowo-szkieletowa,
Niezbyt często	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśniowe, bóle kończyn, sztywność stawów
Rzadko	Śczękoscisk
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Rzadko	Nietrzymanie moczu, dyzuria
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Rzadko	Zaburzenia erekcji, wzmożone erekcje, mlekotok, ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Oslabienie, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Dyskomfort w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, ból, uczucie pragnienia
Rzadko	Gorączka, uczucie gorąca
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Wydłużenie odstępu QT <sub>c</sub> , nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie liczby eozynofili

W krótkoterminowych i długoterminowych badaniach klinicznych, dotyczących stosowania ziprazydonu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, drgawki toniczno-kloniczne i niedociśnienie tętnicze występowały niezbyt często, u mniej niż 1% pacjentów leczonych ziprazydonem.

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu: poniższa tabela zdarzeń niepożądanych została opracowana na podstawie doniesień z doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu ziprazydonu do obrotu:

Tabela. Działania niepożądane – informacje z doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu ziprazydonu do obrotu.

Klasyfikacja układów narządowych	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu typu torsade de pointes
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Priapizm

AW-16

### 5.1.1.2.3. Informacje z innych źródeł

Analizę bezpieczeństwa oparto na analizie producenta, przeglądzie Komossa 2009 oraz odnalezionych nowych doniesieniach. W badaniach włączonych do analizy firmy Pfizer nie przeprowadzono metaanaliz badań ze względu na różne schematy dawkowania w badaniach i różne okresy obserwacji.

#### **1. Analiza bezpieczeństwa - ziprazydon versus placebo**

##### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na 3 doniesieniach: Keck 1998 (okres obserwacji – 35 dni); Daniel 1999 (okres obserwacji – 24 dni); Arato 2002 (okres obserwacji – 1 rok).

W badaniach odnotowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badań, w przypadku badania Keck 1998 (krótki okres obserwacji) odsetki utraty pacjentów z badania wyniosły odpowiednio 50% w grupie placebo i 36% (dawka 40mg/dzień) oraz 49% (dawka 120mg/dzień) w grupie ziprazydonu. W badaniu o dłuższym okresie obserwacji (Arato 2002) odsetki wyniosły odpowiednio 86% w grupie placebo i 58% (dawka 40 mg/dzień) oraz 55% (dawka 160 mg/dzień) w grupie ziprazydonu.

W przypadku badań Keck 1998 oraz Daniel 1999 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla poszczególnych działań niepożądanych. Jedynie dla porównania ziprazydonu w dawce 40 mg/dzień z placebo w przypadku oceny częstości występowania pobudzenia wynik jest istotny statystycznie (OR=7,60 (95% CI: 1,46; 39,48) NNH=8 (95% CI: 5; 32)) na niekorzyść ziprazydonu.

Analizowano także wpływ leku na wydłużenie odstępu QT, w badaniu Keck 1998 odnotowano znaczną zmianę w długości odcinka QT w obu grupach terapeutycznych. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej QT wyniosła 11,6 ms w grupie placebo i odpowiednio 4,7 i 1,4 ms w grupie ziprazydonu (dawki 40 i 120 mg/dzień), autorzy nie podali informacji o istotności statystycznej wyników. W badaniu Arato 2002 wydłużenie odstępu QT zaobserwowano we wszystkich grupach pacjentów leczonych ziprazydonem, jednakże pomiędzy grupami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Nie zaobserwowano zależności między wzrostem dawki ziprazydonu a średnim wzrostem masy ciała ani zmian w obrazie EKG a także znaczącej redukcji liczby punktów w skalach oceniających nasilenie objawów pozapiramidowych (SAS, AIMS) w porównywanych grupach terapeutycznych (badanie Daniel 1999).

##### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie nie uwzględniono porównania ziprazydonu z placebo.

##### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono nowych doniesień.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane działania niepożądane z analizy producenta.

Tabela. Występowanie działań niepożądanych, ziprazydon versus placebo. (w przypadku badania Keck min 5% pacjentów), na podstawie analizy producenta.

Działanie niepożądane	Badanie	Dawka ZEL [mg/dzień]	ZEL		PL		Okres obserwacji [dni]	OR (95%CI)	
			N	n (%)	N	n (%)			
Działania niepożądane ogółem	Keck 1998	40	43	33 (75)	48	36 (75)	35	1,00 (0,35; 2,885)	
	Daniel 1999	80	106	92 (87)	92	79 (86)	24	1,08 (0,44; 2,64)	
	Keck 1998	120	47	38 (81)	48	33 (75)	35	1,41 (0,48; 4,26)	
	Daniel 1996	160	104	93 (89)	92	79 (86)	24	1,39 (0,54; 3,63)	
Wycofanie z badania ogółem	Keck 1998	40	44	16 (36)	48	24 (50)	28	0,58 (0,25; 1,31)	
	Arato 2002	40	72	42 (58)	71	61 (86)	365	0,23 (0,09; 0,55) NNT=4 (4; 8) na korzyść zyprazydonu	
	Keck 1998	120	47	23 (49)	48	24 (50)	28	0,96 (0,43; 2,13)	
	Arato 2002	160	72	37 (55)	71	61 (86)	365	0,17 (0,07; 0,41) NNT=3 (3; 6) na korzyść zyprazydonu	
Wycofanie z powodu działań niepożądanych	Keck 1998	40	44	1 (2)	48	0 (0)	28	8,09 (0,16; 409,34)	
		120	47	4 (9)	48	0 (0)		8,07 (1,10;59,15) NNH=12 (6, ∞) na korzyść placebo	
	Daniel 1999	80	106	2 (1,8)	92	1 (1,1)	24	1,75 (0,09; 104,36)	
		160	104	8 (7,7)	92	1 (1,1)		7,56 (0,98; 340,1)	
	Arato 2002	40	72	7 (10)	71	11 (15)	365	0,59 (0,18; 1,79)	
		80	72	7 (10)	71	11 (15)		0,59 (0,18; 1,79)	
160		72	5 (7)	71	11 (15)	0,41 (0,11; 1,37)			
Wycofanie (brak skuteczności leczenia)	Keck 1998	40	44	11 (25)	48	12 (25)	28	1,00 (0,39; 2,56)	
		120	47	8 (17)	48	12 (25)		0,62 (0,23; 1,66)	
	Daniel 1999	80	106	26 (25)	92	32 (35)	24	0,61 (0,31; 1,18)	
		160	104	16 (15)	92	32 (35)		0,27 (0,12; 0,58) NNT=6 (4; 14) na korzyść zyprazydonu	
Wycofanie (nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych)	Keck 1998	40	44	0 (0)	48	0 (0)	28	Nie dotyczy	
		120	47	1 (2)	48	0 (0)		7,55 (0,15; 380,48)	
	Arato 2002	40	71	0 (0)	72	1 (1)	365	7,29 (0,14; 367,28)	
		80	72	1 (1)	71	1 (1)		0,99 (0,01; 78,48)	
		160	67	2 (3)	71	1 (1)		2,00 (0,1; 119,65)	
Wycofanie ze względu na nawrót choroby	Arato 2002	40	72	27 (38)	71	43 (61)	365	0,39 (0,19;0,81) NNT=5(3;16) na korzyść zyprazydonu	
		80	72	21 (31)	71	43 (61)		0,27 (0,13; 0,57)NNT=4 (3;7) na korzyść zyprazydonu	
		160	72	23 (34)	71	43 (61)		0,34(0,16;0,72) NNT=4 (3;11) na korzyść zyprazydonu	
Wycofanie z powodu zaburzeń ruchowych	Arato 2002	40	72	3 (4)	71	3 (4)	365	0,99 (0,13; 7,62)	
		80	68	2 (3)	71	3 (4)		149	0,65 (0,05; 5,85)
		160	67	0 (0)	71	3 (4)		365	0,14 (0,01; 1,36)
Poważne dział. niepożądane	Daniel 1999	80	106	8 (8)	92	10 (11)	42	0,67 (0,22; 1,99)	
		160	104	8 (8)	92	10 (11)		0,63 (0,22; 2,03)	

## 2. Analiza bezpieczeństwa - zyprazydon versus risperidon

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na badaniu Lieberman 2005 i Addington 2004. W badaniu Lieberman 2005 odnotowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania, wyniosły one odpowiednio 79% i 74% w grupie zyprazydonu i risperidonu po 6 miesiącach obserwacji. Jednocześnie na podstawie badania Addington 2004 można stwierdzić, że w 2-miesięcznym okresie obserwacji częstość występowania poważnych działań niepożądanych związanych z chorobą była znamienne

większa u pacjentów leczonych zypasidone (17%) w porównaniu z osobami leczonymi risperidonem (1%) (OR=18,8 (95% CI: 2,85; 791,06) NNH=10 (95% CI: 6; 17)).

Przy ocenie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano przy ocenie występowania bezsenności (Addington 2004), OR=2,37 (95% CI: 1,23; 4,67), NNH=8 (95% CI: 5; 27). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego była 2,37 razy większa w grupie zypasidonu w porównaniu z risperidonem. Istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano także w przypadku oceny przyrostu masy ciała i zmiany poziomu prolaktyny w stosunku do wartości początkowych – oba wyniki przemawiają na korzyść zypasidonu (badanie Lieberman 2005); w przypadku oceny przyrostu masy ciała o min. 7% w stosunku do wartości wyjściowych wartość OR wyniosła 0,5 (95% CI: 0,23; 0,99) NNT=16 (95% CI: 9,238), natomiast średnia różnica zmian stężeń poziomu prolaktyny: -19,9 (95% CI: -23; -18,86).

W przypadku oceny częstości występowania pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu Lieberman 2005 częstość występowania bezsenności i niedociśnienia ortostatycznego była wprawdzie większa w grupie z zypasidone, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. W grupie z zypasidone rzadziej w porównaniu z risperidonem występowały natomiast: zaburzenia w oddawaniu moczu, suchość w ustach, zaparcia, hipersomnia, zmniejszona aktywność seksualna, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia miesiączkowania, nietrzymanie moczu, wydłużenie odstępu QTc w obrazie EKG, jednak różnice pomiędzy ocenianymi grupami również nie były istotne statystycznie. Nie odnotowano wyników istotnych statystycznie przy ocenie bezpieczeństwa Skali Oceny Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS) i Skali Objawów Pozapiramidowych Simsona-Angusa (SAS). W badaniu Addington 2004 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy zypasidone a risperidonem pod kątem częstości występowania senności, pobudzenia, bólu głowy, akatyzji, drżenia, aczkolwiek zdarzenia te występowały nieco częściej w grupie z risperidonem.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Porównanie zypasidonu z risperidonem oparto na wynikach trzech publikacji: Lieberman 2005, Addington 2004 i Stroup 2006. Dwie z nich: Lieberman 2005 i Stroup 2006 opisują wyniki tego samego badania (CATHIE). Należy mieć na uwadze, iż autorzy przeglądu do wszystkich metaanaliz opartych na wynikach 3 publikacji włączyli wyniki z publikacji Lieberman 2005 i Stroup 2006 stąd wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością.

Zaobserwowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania, odpowiednio 65% i 61% w grupie zypasidonu i risperidonu, jednakże dane te oparte są na wynikach metaanalizy wykonanej dla wyników 3 publikacji, z których 2 opisują to samo badanie. Odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w przypadku oceny przyrostu masy ciała o co najmniej 7% w stosunku do wartości początkowej (RR=0,49 (95% CI: 0,33; 0,74); NNT= 14 (95%CI: 10; 33), prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie zypasidonu stanowi 49% tego prawdopodobieństwa w grupie risperidonu; a także dla zmiany poziomu prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych, średnia różnica zmian wyniosła: -21,97 (95% CI: -27,34;-16,60) (jednak tutaj również metaanalizy wykonano dla wyników 2 publikacji opisujących to samo badanie). Zypasidone był istotnie bezpieczniejszy także przy ocenie takich punktów końcowych, jak: pozapiramidowe działania niepożądane - RR=0,32 (95% CI: 0,12, 0,87), dysfunkcje seksualne RR=0,69 (95% CI: 0,50, 0,97). Częstość występowania śmiertelności była wprawdzie większa w grupie z zypasidone, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. W grupie z zypasidone rzadziej w porównaniu z risperidonem występowały natomiast: sedacja i wydłużenie odstępu QTc w obrazie EKG, jednak różnice pomiędzy ocenianymi grupami również nie były istotne statystycznie.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Analizę wykonano w oparciu o publikacje Addington 2009, Zink 2009 i McCue 2006. Odnotowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania (Addington 2009), wyniosły one odpowiednio 66% i 58% w grupie zypasidonu i risperidonu po 11 miesiącach leczenia.

Różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami na korzyść zypasidonu odnotowano w przypadku oceny zwiększenia ślinienia i infekcji układu oddechowego (Addington 2009); ilorazy szans wyniosły odpowiednio OR=0,24 (95% CI: 0,06; 0,92) NNT=12 (95% CI: 6,1; 78,4) i OR=0,50 (95% CI: 0,18; 1,38) NNT=14 (bd). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku oceny spadku masy ciała (spadek o min 7%) OR=4,38 (95% CI: 1,39; 13,78) NNH=8 (95% CI: 4,3; 41,7), wynik na korzyść risperidonu. W badaniu Zink 2009 odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami w ocenie wydłużenia odstępu QTc (p=0,011) na niekorzyść zypasidonu (wzrost z 387,7 do 403,2 ms w grupie zypasidonu i spadek z 390,5 do 381,4 ms w grupie risperidonu).

W publikacji Addington 2009 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zypasidone a risperidonem przy ocenie następujących punktów końcowych: niepokój, zawroty głowy, reakcje pozapiramidowe, bezsenność, nudności, wysypka. Niemniej częstość występowania powyższych działań niepożądanych była nieco większa w grupie zypasidonu w porównaniu z risperidonem. Akatyzja, pobudzenie, zaparcia, ból głowy, hipertonia, reakcje schizofreniczne, senność, drżenia i wydłużenie odstępu QTc występowały nieco rzadziej w grupie z zypasidone w porównaniu z risperidonem, jakkolwiek różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku zmiany masy ciała (Zink 2009).

W badaniu McCue 2006 wśród najczęstszych działań niepożądanych powodujących rezygnację z badania, w grupie risperidonu odnotowano niepokój i częstoskurcz, a grupie zyprazydonu: akatyzię, dystonię, wysypkę, wrażenie nierzeczywistości.

W tabeli poniżej zamieszczono porównanie częstości występowania wybranych punktów końcowych pomiędzy analizą producenta, przeglądem Komossa 2009 i odnalezionymi w toku aktualizacji publikacjami.

Tabela. Występowanie pozostałych działań niepożądanych, zyprazydon versus risperidon.

Działanie niepożądane	Badanie	ZEL			RIS			Okres obserwacji [miesiące]	OR (95%CI)
		Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)		
Wycofanie (brak skuteczności)	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	44 (24)	3,9	333	91 (27)	6	0,84 (0,54; 1,3)
	Analiza producenta (Addington 2004)	114,2	149	22 (15)	7,4	147	12 (8)	1	1,94 (0,87; 4,5)
	Aktualizacja (Addington 2009)	120	62	16 (26)	8	77	15 (20)	11	1,43 (0,64; 3,20)
	Komossa 2009 (Addington 2004, Lieberman 2005, Stroup 2006)	bd	471	108 (23)	bd	558	121 (22)	bd	RR=1,14 (0,79; 1,66)**
Wycofanie (dział. niepożądane)	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	28 (15)	3,9	333	34 (10)	6	1,6 (0,9; 2,8)
	Analiza producenta (Addington 2004)	114,2	149	6 (4)	7,4	147	5 (3)	0,5	1,2 (0,3; 5,05)
	Aktualizacja (Addington 2009)	120	62	6 (10)	8	77	5 (7)	11	1,54 (0,45; 5,30)
	Komossa 2009 (Addington 2004, Lieberman 2005, Stroup 2006)	bd	471	54 (12)	bd	558	52 (9)	bd	RR=1,23 (0,76; 1,98)**
Wycofanie związ. z leczeniem	Aktualizacja (Addington 2009)	120	62	23 (37)	8	77	20 (26)	11.	1,68 (0,82; 3,45)
Wycofanie ogółem	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	145 (79)	3,9	333	245 (74)	6	1,37 (0,87; 2,17)
	Aktualizacja (Addington 2009)	120	62	41 (66)	8	77	45 (58)	11	1,38 (0,70; 2,74)
	Komossa 2009 (Addington 2004, Lieberman 2005, Stroup 2006)	bd	471	308 (65)	bd	558	341 (61)	bd	RR=1,11 (1,02; 1,20)** na korzyść risperidonu
Wycofanie – obj.pozapiramidowe	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	7 (4)	3,9	341	11 (3)	6	1,18 (0,38; 3,39)
Próby samobójcze	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	1 (<1)	3,9	341	2 (<1)	6	0,92 (0,01; 17,8)
Myśli samobójcze	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	2 (1)	3,9	341	4 (1)	6	0,92 (0,08; 6,5)
Poważne dział. niepoż. związ. z	Analiza producenta (Addington 2004)	114,2	149	bd (17)	7,4	147	bd (1)	2	18,8 (2,85; 791,06) NNH=10 (6; 17) na korzyść risperidonu



chorobą									
Poważne dział. niepoż. inne przyczyny	Analiza producenta (Addington 2004)	114,2	149	bd (4)	7,4	147	bd (0)	2	7,44 (1,04; 53,36)* NNH=38 (15; 1049) na korzyść risperidonu
Poważne dział. niepoż. związane z leczeniem	Analiza producenta (Addington 2004)	114,2	149	bd (0)	7,4	147	bd (1)	2	0,13 (0,008; 2,135)*
Inne poważne dział. niepoż.	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	19 (10)	3,9	341	33 (10)	6	1,06 (0,56; 2,00)
Hospitalizacje psychiatr.	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	33 (18)	3,9	341	51 (15)	6	1,23 (0,73; 2,00)

\* obliczono metodą Peto

\*\* metaanaliza wykonana dla wyników z kilku publikacji, z których 2 opisują to samo badanie

### 3. Analiza bezpieczeństwa - zyprazydon versus haloperidol

#### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na wynikach publikacji Hirsch 2002, Goff 1998 i Brook 2005. W badaniu Goff 1998 odsetki utraty pacjentów z badania wyniosły 15% i 24% odpowiednio w grupie zyprazydonu w dawce 160 mg/dzień i haloperidolu w dawce 15 mg/dzień, w 1-miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu Hirsch 2002, w 7-miesięcznym okresie obserwacji działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 77% pacjentów z grupy zyprazydonu i 85% osób leczonych haloperidolem.

W przypadku częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych różnice istotne statystycznie odnotowano dla akatyzy w badaniu Hirsch 2002, oraz oceny wzrostu prolaktyny (powyżej >110% górnej granicy normy) w badaniu Brook 2005. Szansa wystąpienia akatyzy była mniejsza w grupie zyprazydonu i stanowiła 25% szansy jaka istnieje w grupie z haloperidolem (OR=0,25 (95% CI: 0,09; 0,63), NNT=9 (95% CI: 6,21). W grupie zyprazydonu szansa wystąpienia wzrostu stężenia prolaktyny stanowiła 18% tej szansy w grupie haloperidolu (OR=0,18 (95% CI: 0,11; 0,3), NNT=3 (95% CI: 3,4). W badaniu Brook 2005 średni wzrost długości odstępu QT był istotnie większy w grupie zyprazydonu (+3,2 ms), w grupie haloperidolu odnotowano zmniejszenie o 3,5 ms, różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,3 (p=0,004).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy zyprazydonem a haloperidolem podawanymi domięśniowo odnotowano również w badaniu Brook 2005 przy ocenie różnic średnich zmian ilości punktów w skali ESRS, w 3 dniowym i 6-tygodniowym okresie obserwacji. Szczegółowe wyniki przytoczono poniżej:

	<b>6 tygodni MD (95% CI):</b>	<b>3 dni MD (95% CI):</b>
nasilenie niesprawności ruchowej:	-1,1 (-1,31, -0,88), p<0,0001	-0,8 (-1,01; -0,59); p<0,0001
stadium parkinsonizmu:	-0,7 (-0,84; -0,55), p<0,0001	-0,6 (-0,74; -0,45); p<0,0001
ocena funkcji poznawczych:	-2,2 (-2,8; -1,6), p<0,0001	-2,4 (-2,97; -1,82); p<0,0001
zawroty głowy:	-0,1 (-0,17; -0,03), p<0,0001	-0,1 (-0,77; -0,02); p<0,0001
badanie fizykalne:	-7 (-8,78; -5,51), p<0,0001	-7 (-8,9; -5,1), p<0,0001

W badaniu Brook 2005 nie odnaleziono informacji dotyczącej istotności statystycznej uzyskanych wyników dotyczących pozostałych działań niepożądanych. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że w grupie leczonej haloperidolem częściej występowały: akatyzy, objawy pozapiramidowe (EPS), hipertonia, drżenie, dystonia, natomiast w grupie zyprazydonu: bezsenność, senność, niepokój. Nie odnotowano istotnych różnic dotyczących zmiany masy ciała podczas 6 tygodniowego leczenia. W badaniu Hirsch 2002 wśród pacjentów przyjmujących haloperidol częściej występowały: bezsenność, hipertonia, drżenie, ból głowy, depresja, suchość w ustach, zawroty głowy, halucynacje, objawy pozapiramidowe, zaś u pacjentów leczonych zyprazydonem częściej odnotowywano astenię, wymioty, nudności, senność, psychozę, przyrost masy ciała, ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Pozostałe działania niepożądane, takie jak niepokój i pobudzenie – występowały z podobną częstością w obu grupach; również nie odnotowano różnic pomiędzy grupami istotnych statystycznie.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie nie wzięto pod uwagę tego porównania.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono nowych doniesień.

W tabeli poniżej zamieszczono porównanie częstości występowania wybranych punktów końcowych w analizie producenta.

Tabela. Ocena bezpieczeństwa (wybrane działania niepożądane) zyprazydon versus haloperidol na podstawie analizy producenta.

Działanie niepożądane	Badanie	ZEL			HAL			Okres obserwacji [miesiące]	OR (95% CI)
		Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)		
Wycofanie – zaburzenia ruchowe	Hirsch 2002	109,5	148	12 (8)	8,6	153	24 (16)	7	0,25 (0,14;0,46) NNT=4 (3;7) na korzyść zypraz.
Wycofanie - działania niepożądane	Goff 1998	4	19	1 (5,3)	15	17	1 (6)	1	0,9 (0,01; 74)
		10	17	0 (0)	15	17	1 (6)		0,13 (0,003; 6,8)
		40	17	0 (0)	15	17	1 (6)		0,13 (0,003; 6,8)
	Hirsch 2002	109,5	148	bd	8,6	153	24 (16)	7	0,47 (0,2; 1,04)
	Goff 1998	160	20	1 (5)	15	17	1 (6)	1	0,8 (0,01; 70,1)
	Brook 2005	bd	429	43 (10)	bd	138	19 (14)	1,5	0,7 (0,4; 1,3)
Działania niepożądane ogółem	Hirsch 2002	109,5	148	144 (77)	8,6	153	130 (85)	7	0,6 (0,3; 1,1)
	Brook 2005	bd	429	312 (73)	bd	138	105 (76)	1,5	0,83 (0,52; 1,33)
Wycofanie – brak skuteczności leczenia	Goff 1998	4	19	4 (21)	15	17	4 (24)	1	0,86 (0,13; 5,7)
		10	17	3 (18)	15	17	4 (24)		0,7 (0,08; 5,06)
		40	17	4 (24)	15	17	4 (24)		1 (0,15; 6,65)
		160	20	3 (15)	15	17	4 (24)		0,57 (0,07; 4,1)
Poważne działania niepożądane	Brook 2005	bd	429	32 (8)		138	10 (7)	1,5	1,03 (0,48; 2,42)
	Goff 1998	4	19	1 (5)	15	17	1 (6)	1	0,9 (0,01; 74,1)
40		17	1 (6)	15	17	1 (6)	1 (0,01; 83,34)		
4		19	9 (47)	15	17	9 (53)	0,8 (0,17; 3,58)		
10		17	3 (18)	15	17	9 (53)	0,2 (0,02; 1,11)		
40		17	7 (41)	15	17	9 (53)	0,62 (0,13; 2,93)		
160		20	8 (40)	15	17	9 (53)	0,6 (0,13; 2,62)		
Hospitalizacje psychiatryczne	Hirsch 2002	109,5	148	1 (0,7)	8,6	153	1 (0,7)	7	1,03 (0,013; 81,7)

#### 4. Analiza bezpieczeństwa - zyprazydon versus olanzapina

##### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na badaniach Breier 2005, Lieberman 2005 i Simpson 2004. W obu grupach odnotowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania, wyniosły one 49% w grupie zyprazydonu i 64% w grupie olanzapiny po 6 miesiącach obserwacji. Z powodu braku skuteczności leczenia większa liczba pacjentów rezygnowała z badania w grupie zyprazydonu w porównaniu z olanzapiną (OR=2,03 (95% CI: 1,11; 3,80) NNH=16 (95% CI: 9; 75), Breier 2005). W grupie zyprazydonu częściej niż w grupie olanzapiny odnotowywano także występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem, (Simpson 2004). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie zyprazydonu była 2,19 razy większa od tej szansy w grupie olanzapiny OR=2,19 (95% CI: 1,16; 4,20) NNH=8 (95% CI: 5,31).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść zyprazydonu odnotowano dla takich punktów końcowych jak: ocena przyrostu masy ciała (OR=0,20 (95% CI: 0,11; 0,39); NNH=10 (95% CI: 7,15)), wzrost stężenia prolaktyny (różnica średnich zmian: 0,18 (95% CI: 0,3; 0,33) p=0,25, wzrost apetytu (OR=0,37 (95% CI: 0,17; 0,81); NNH=22 (95% CI: 12,93)) - badanie Breier 2005, a także w przypadku metabolizmu i odżywiania (OR=0,324 (95% CI: 0,089; 0,993); NNH=15 (95% CI: 8,129)) - badanie Simpson 2004 oraz zaburzeń seksualnych (OR=0,61 (95% CI: 0,38; 0,97); NNT=8 (95% CI: 4,8; 13,9)) - badanie Lieberman 2005. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść olanzapiny wystąpiły w przypadku oceny częstości występowania bezsenności (OR=2,17 (95% CI: 1,38; 3,4); NNH=8 (95% CI: 4,7; 18,1)) - badanie Liebermann 2005; śpiączki

(OR=3,44 (95% CI: 2,14; 5,54), NNH=7 (95% CI: 5; 11), wymiotów (OR=2,35 (95% CI: 1,20; 4,62), NNH=20 (95% CI: 11, 87)), anoreksji (OR=4,67 (95% CI: 1,16; 18,85), NNH=46 (95% CI: 21,362)), dystonii (OR=7,70 (95% CI: 1,54; 38,42), NNH=46 (95% CI: 22,121)) i niskiego ciśnienia (OR=7,67 (95% CI: 1,32; 44,55), NNH=55 (95% CI: 24; 217)) - badanie Breier 2005.

W przypadku badania Simpson 2004 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla działań niepożądanych ogółem, aczkolwiek działania te występowały częściej w grupie zypasidonu. Nie odnotowano też istotnych różnic pomiędzy grupami pod kątem objawów pozapiramidowych ocenianych przy użyciu skal SAS i AIMS, a także zmiany masy ciała. W przypadku tych punktów końcowych średnie różnice zmian pomiędzy grupami były porównywalne. Różnicę istotną statystycznie zaobserwowano również dla oceny wydłużenia odstępu QTc ( $p < 0,05$ ) na niekorzyść zypasidonu (+6,08 ms w grupie zypasidonu i +0,52 ms w grupie olanzapiny).

Na podstawie badania Breier 2005 można stwierdzić, że częstości występowania wydłużenia odstępu QT oraz niepokoju były większe w grupie zypasidonu w porównaniu z olanzapiną, zaś bóle głowy występowały częściej w grupie olanzapiny niż zypasidonu, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W badaniu Lieberman 2005 pomiędzy ocenianymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku takich zdarzeń niepożądanych jak: hipersomnia, zaburzenia w oddawaniu moczu, suchość w ustach, zaparcia, zmniejszona aktywność seksualna; niemniej występowały one częściej w grupie olanzapiny. Pozostałe działania niepożądane: przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia miesiączkowania, niedociśnienie ortostatyczne wystąpiły częściej w grupie zypasidonu, zaś częstość występowania nietrzymania moczu była porównywalna w obu grupach pacjentów.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Przegląd oparto na badaniach Breier 2005, Kinon 2006, Lieberman 2005, Simpson 2004, Stroup 2006. Średni odsetek pacjentów wycofanych z badania w obu grupach wyniosła 59%. Odsetek pacjentów wycofanych z badania ogółem (66% vs 53%) oraz z powodu braku skuteczności leczenia (19% vs 12%) wskazuje na lepszą tolerancję olanzapiny w porównaniu do zypasidonu. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami odnotowano dla oceny przyrostu masy ciała, ryzyko względne wyniosło 0,20 (95% CI: 0,14; 0,30), na korzyść zypasidonu. W przypadku działań niepożądanych olanzapina okazała się bezpieczniejsza jeśli chodzi o częstość stosowania leków przeciw objawom parkinsonizmu, natomiast zypasidon był bezpieczniejszy przy ocenie stężenia cholesterolu i glukozy, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Ponownie autorzy przeglądu do metaanaliz włączyli 2 publikacje opisujące to samo badanie, tak więc wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Odnaleziono jedną publikację Simpson 2005. W badaniu tym odsetek pacjentów wycofanych z badania wyniósł 69% w grupie zypasidonu i 70% w grupie olanzapiny, w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Odnotowano wyższy odsetek działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie zypasidonu (85%), w porównaniu do grupy z olanzapiną (71%), różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie zypasidonu stanowi 219% tego prawdopodobieństwa w grupie olanzapiny (OR=2,19 (95% CI: 1,16; 4,20) NNH=8 (95% CI: 5,31). Stosowanie olanzapiny wiązało się ze statystycznie istotnie większym przyrostem masy ciała (+4,97 kg) w porównaniu z zypasidonem ( $p < 0,01$ ) oraz statystycznie istotnie mniejszą redukcją masy ciała (-0,82 kg),  $p = 0,0008$ . Odnotowano także statystycznie istotny wzrost poziomu insuliny i cholesterolu w grupie olanzapiny, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Odnotowano także niewielkie wydłużenie odstępu QTc w grupie zypasidonu, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne.

Tabela Ocena bezpieczeństwa (wybrane działania niepożądane) zypasidon versus olanzapina.

Działanie niepożądane	Badanie	ZEL			OLA			Okres obserwacji [miesiące]	OR (95%CI)
		Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)		
Wycofanie – działania niepożądane	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	28 (15)	20,1	330	62 (19)	6	0,79 (0,47; 1,32)
	Analiza producenta (Breier 2005)	115,96	271	41 (15)	15,27	277	32 (12)	7	1,36 (0,81; 2,32) $p = 0,26$
	Analiza producenta (Simpson 2004)	129,9	136	3 (2)	11,3	133	2 (2)	1	0,68 (0,05, 6,02)
	Komossa 2009 (Breier 2005, Kinon 2006, Lieberman 2005, Simpson 2004, Stroup 2006)			1016			921		RR=1,12 (0,77; 1,61)**

Wycofanie – brak skuteczności leczenia	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	44 (24)	20,1	330	48 (15)	6	1,9 (1,17; 3,07)
	Analiza producenta (Breier 2005)	115,96	271	37 (14)	15,27	277	20 (7)	7	2,03 (1,11; 3,80) NNH=16 (9;75) na korzyść olanzapiny
	Analiza producenta (Simpson 2004)	129,9	136	12 (9)	11,3	133	11 (8)	1	1,07 (0,41; 2,79)
	Komossa 2009 (Breier 2005, Kinon 2006, Lieberman 2005, Simpson 2004, Stroup 2006)		1016				921		RR=1,57 (1,27; 1,94)** na korzyść olanzapiny
Wycofanie - decyzja pacjenta	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	63 (34)	20,1	330	78 (24)	6	1,74 (1,14; 2,63) NNH=9 (6,32) na korzyść olanzapiny
	Analiza producenta (Breier 2005)	115,96	271	26 (10)	15,27	277	16 (6)	7	1,73 (0,87; 3,54) p=0,11
	Analiza producenta (Simpson 2004)	129,9	136	37 (27)	11,3	133	25 (19)	1	1,61 (0,87; 3,01)
Dział. niepoż. – ogółem	Analiza producenta (Breier 2005)	115,96	271	218 (80)	15,27	277	208 (75)	7	1,36 (0,91; 2,04) p=0,16
Dział. niepoż. związane z leczeniem	Analiza producenta (Simpson 2004)	129,9	136	115 (85)	11,3	133	95 (71)		2,19 (1,16; 4,20) NNH=8 (5,31) na korzyść olanzapiny
Wycofanie ogółem	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	145 (79)	20,1	330	210 (64)	6	2,30 (1,47; 3,58) NNH=6 (5,12) na korzyść olanzapiny
	Analiza producenta (Simpson 2004)	129,9	136	66 (49)	11,3	133	49 (37)	1	1,62 (0,96; 2,71)
	Komossa 2009 (Breier 2005, Kinon 2006, Lieberman 2005, Simpson 2004, Stroup 2006)		1016				921		RR=1,26 (1,18; 1,35)**na korzyść olanzapiny
Wycofanie – zmiana masy ciała lub zaburzenia metaboliczne		112,8	185	6 (3)	20,1	330	31 (9)	6	0,33 (0,11; 0,84) NNH=17 (10,66) na korzyść zipras.
Poważne dział. niepożądane	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	19 (10)	20,1	330	32 (10)	6	0,92 (0,49; 1,77)
Próby samobójcze		112,8	185	1 (<1)	20,1	330	2 (<1)	6	1,10 (0,07; 65,35)
Myśli samobójcze		112,8	185	2 (1)	20,1	330	1 (<1)	6	0,27 (0,004; 5,2)
Hospitalizacje psychiatryczne		112,8	185	33 (18)	20,1	336	38 (11)	6	1,70 (0,99; 2,9)

\*\* metaanaliza uwzględniła 2 publikacje opisujące wyniki tego samego badania, mała wiarygodność metaanalizy

## 5. Analiza bezpieczeństwa - zypasidon versus chlorpromazyna

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza jest oparta na badaniu Kane 2006. Nie odnotowano przypadków utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia, odnotowano niewielkie odsetki utraty pacjentów z badania ogółem, odpowiednio 19% i 16% w grupie zypasidonu i chlorpromazyny w 3-miesięcznym okresie obserwacji. Nie odnotowano długości odstępu QT większego niż 500 ms w żadnej z porównywanych grup terapeutycznych. Najczęstsze działania niepożądane w obu grupach to akatyzja, objawy pozapiramidowe, zawroty głowy i śpiączka (wszystkie występowały częściej w grupie chlorpromazyny), brak informacji o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie nie uwzględniono tego porównania.

Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono nowych doniesień.

Tabela. Ocena bezpieczeństwa: zyprazydon versus chlorpromazyna, na podstawie analizy producenta (badanie Kane 2006), okres obserwacji 3 miesiące.

Działanie niepożądane	ZEL			CHP			OR (95%CI) na korzyść chlorpromazyny
	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	
Wycofanie – ogółem	80-160	152	19	200-1200	154	16	1,23 (0,57; 2,68)
Wycofanie - dział. niepoż. nie związane z leczeniem			1			1	1,01 (0,01; 80,05)
Wycofanie – dział. niepożądane			7			5	1,44 (0,38; 5,88)
Wycofanie - utrata pacjenta			8			8	1,01 (0,32; 3,19)

**6. Analiza bezpieczeństwa - zyprazydon versus amisulpryd**

Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę bezpieczeństwa oparto na badaniu Olie 2006. Większa liczba pacjentów zrezygnowała z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie zyprazydonu w porównaniu z grupą amisulprydu - odpowiednio 15% i 3% pacjentów. Działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 60% i 54% pacjentów w grupie zyprazydonu i amisulprydu. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla poszczególnych działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego czy nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, chociaż występowały one częściej w grupie amisulprydu. Działania niepożądane ogółem występowały częściej w grupie zyprazydonu, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w obu grupach była bezsenność, która częściej występowała w grupie zyprazydonu (17%) w porównaniu z amisulprydem (14%), niemniej różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Objawy pozapiramidowe, niepokój, zawroty głowy, akatyzja, ból głowy, astenia, suchość w ustach i mdłości występowały częściej w grupie zyprazydonu, a śpiączka i wymioty – w grupie amisulprydu, jednakże nie podano informacji o istotności statystycznej wyników.

Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Do analizy włączono to samo badanie, które uwzględniono w analizie producenta (Olie 2006). Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku oceny przyrostu masy ciała i sedacji, te punkty końcowe wystąpiły częściej w grupie amisulprydu. Nie odnotowano zmian w długości odstępu QTc w żadnej z porównywanych grup. Brak różnic istotnych statystycznie także jeśli chodzi o występowanie pozapiramidowych działań niepożądanych w obu grupach, jednakże występowały one częściej w grupie zyprazydonu.

Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono nowych doniesień.

Poniżej w tabeli przedstawiono ocenę bezpieczeństwa wybranych punktów końcowych na podstawie analizy producenta.

Tabela. Ocena bezpieczeństwa zyprazydon versus amisulpryd, badanie Olie 2006, analiza producenta, okres obserwacji 3 miesiące.

Działanie niepożądane	ZEL			AMI			OR (95%CI)
	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	
Poważne działania niepożądane*	118	60	1 (1,7)	144,7	63	3 (5)	0,34 (0,01; 4,39)
Działania niepożądane ogółem			36 (60)			34 (54)	1,28 (0,59; 2,78)
Wycofanie – ogółem			18 (30)			13 (21)	1,65 (0,67; 4,11)
Wycofanie – dział. niepożądane			3 (5)			2 (3)	1,61 (0,18; 19,60)

Wycofanie - brak skuteczn. leczenia		9 (15)		2 (3)	5,38 (0,99; 52,16)
-------------------------------------	--	--------	--	-------	--------------------

\*pogorszenie schizofrenii, silny niepokój, astenie

## 7. Analiza bezpieczeństwa - zyprazydon versus perfenazyna

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na badaniu Lieberman 2005, w którym odnotowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania: 79% i 75% odpowiednio w grupie zyprazydonu i perfenazyny. W 6-miesięcznym okresie obserwacji utrata pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia była porównywalna w obu grupach i wyniosła 24% i 25% odpowiednio w grupie zyprazydonu i perfenazyny. Poważne działania niepożądane występowały z częstością 10% w grupie zyprazydonu i 15% w grupie perfenazyny. W ocenie występowania poszczególnych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano dla średniej zmiany stężenia prolaktyny w surowicy krwi: średnia różnica zmian wyniosła: -4,9 (95% CI: -8,13; -1,66), na korzyść perfenazyny.

Pomiędzy ocenianymi grupami nie odnotowano znamienych różnic przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych, takich jak: bezsenność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia miesiączkowania, nietrzymanie moczu, niedociśnienie ortostatyczne czy wydłużenie odstępu QTc w obrazie EKG, aczkolwiek występowały one nieco częściej w grupie zyprazydonu w porównaniu z perfenazyną. Natomiast w grupie z perfenazyną nieco częściej występowały: hipersomnia, zaburzenia w oddawaniu moczu, suchość w ustach, zaparcia, zmniejszona aktywność seksualna, czy przyrost masy ciała, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

W przeglądzie nie oceniano tego porównania.

### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Nie odnaleziono nowych doniesień.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę wybranych punktów końcowych na podstawie analizy producenta.

Tabela. Ocena bezpieczeństwa zyprazydon versus perfenazyna na podstawie badania Lieberman 2005, okres obserwacji 6 miesięcy.

Działanie niepożądane	ZEL			PER			OR (95%CI)
	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	Dawka [mg/dzień]	N	n (%)	
Wycofanie– brak skuteczności	112,8	183	44 (24)	20,8	257	65 (25)	0,93 (0,58; 1,5)
Wycofanie - działania niepożądane	112,8	183	28 (15)	20,8	257	40 (16)	0,98 (0,55; 1,7)
Wycofanie ogółem	112,8	183	145 (79)	20,8	257	192 (75)	1,3 (0,8; 2,1)
Wycofanie – objawy pozapiramidowe	112,8	185	7 (4)	20,8	261	22 (8)	0,43 (0,15; 1,06)
Wycofanie – inne przyczyny	112,8	185	15 (8)	20,8	261	8 (3)	2,8(1,08;7,75) NNH=2(10, 144) na korzyść perfenazyny
Wycofanie – zmiana masy ciała lub zaburzenia metab.	112,8	185	6 (3)	20,8	261	3 (1)	2,9 (0,6; 18)
Wycofanie-sedacja	112,8	185	0 (0)	20,8	261	7 (3)	0,18 (0,04; 0,8) NNT=38 (19, 162) na korzyść zyprazydonu
Poważne działania niepożądane	112,8	185	19 (10)	20,8	261	29 (11)	0,91 (0,47; 1,45)
Próby samobójcze	112,8	185	1 (<1)	20,8	261	1 (<1)	1,4 (0,018; 111,3)
Myśli samobójcze	112,8	185	2 (1)	20,8	261	3 (1)	0,93 (0,47; 1,75)
Hospitalizacje psychiatryczne	112,8	185	33 (18)	20,8	261	41 (16)	1,16 (0,7; 2)

## 8. Analiza bezpieczeństwa - zyprazydon versus kwetiapina

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analizę oparto na badaniu Lieberman 2005. Zaobserwowano wysoki odsetek utraty pacjentów z badania, odpowiednio 79% i 82% w grupie zyprazydonu i kwetiapiny w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Więcej osób rezygnowało z badania ze względu na brak skuteczności leczenia (24% i 28%) aniżeli z powodu poważnych działań niepożądanych (odpowiednio 10% i 9% w grupie zyprazydonu i kwetiapiny). Dla poszczególnych działań niepożądanych różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w przypadku zaburzeń w oddawaniu moczu, suchości w ustach i zaparców oraz przyrostu masy ciała występujących częściej w grupie kwetiapiny. Ilorazy szans wyniosły odpowiednio 0,55 (95%CI: 0,35, 0,86) NNT=9 (95%CI: 6; 31) dla zaburzeń w oddawaniu moczu, suchości w ustach i zaparców oraz 0,42 (95%CI: 0,2; 0,83) NNT=12 (95%CI: 8; 43) dla przyrostu masy ciała. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami stwierdzono również w ocenie zmiany poziomu prolaktyny (różnica średnich zmian=4,8 (95%CI: 1,85; 7,7) i bezsenności (OR=1,92 (95%CI: 1,23; 3) NNH=9 (95% CI: 6,24), występowanie tych punktów końcowych było częstsze w grupie zyprazydonu w porównaniu z kwetiapiną.

Dla pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Hipersomnia, zmniejszona aktywność seksualna, wydłużenie odstępu QTc występowały częściej w grupie kwetiapiny; natomiast przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia miesiączkowania, nietrzymanie moczu, niedociśnienie ortostatyczne częściej odnotowywano w grupie zyprazydonu.

#### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Przegląd oparto na publikacjach Lieberman 2005 i Stroup 2006, obydwie opisywały to samo badanie, w związku z czym metaanalizy wykonane w przeglądzie należy traktować z dużą ostrożnością. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku oceny częstości występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem: zmiany poziomu cholesterolu (różnica średnich zmian wyniosła: -16.01 (95% CI: -23.46, -8.57)), przyrostu masy ciała o 7% lub więcej (RR=0.45 (95% CI: 0.28, 0.74)) i sedacji (RR=0.73 (95% CI: 0.55, 0.97)), które wystąpiły częściej w grupie kwetiapiny. Różnica średnich zmian stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych pomiędzy grupami wyniosła 4,77 (95% CI: 1.37, 8.16) na korzyść kwetiapiny. W przypadku takich punktów końcowych jak stosowanie leków przeciw parkinsonizmowi i akatyzja, występujących częściej w grupie zyprazydonu, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

#### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Odnaleziono jedną publikację Gail 2008, opisującą badanie CATHIE (opisane także w publikacji Liebermann 2005 oraz Stroup 2006), w której stwierdzono, że w grupie zyprazydonu ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej serca jest mniejsze w grupie zyprazydonu w porównaniu do grupy pacjentów leczonych kwetiapiną i olanzapiną.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie wybranych punktów końcowych.

Tabela. Analiza bezpieczeństwa zyprazydon versus kwetiapina.

Działanie niepożądane	Badanie	ZEL			QUE			OR (95%CI)
		Dawka [mg/dz ień]	N	n (%)	Dawka [mg/dz ień]	N	n (%)	
Wycofanie – brak skuteczności	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	44 (24)	543,4	329	92 (28)	0,81 (0,52; 1,26)
	Komossa 2009 (Lieberman 2005, Stroup 2006)		322			400		RR=0,87 (0,68; 1,12)**
Wycofanie - działania niepożądane	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	28 (15)	543,4	329	49 (15)	1,03 (0,6; 1,7)
	Komossa 2009 (Lieberman 2005, Stroup 2006)		322			400		RR=0,96 (0,67; 1,39)**
Wycofanie – ogółem	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	183	145 (79)	543,4	329	269 (82)	0,85 (0,52; 1,38)
	Komossa 2009 (Lieberman 2005, Stroup 2006)		322			400		RR=0,95 (0,88; 1,03)**
Wycofanie – objawy pozapiramidowe	Analiza producenta (Lieberman 2005)	112,8	185	7 (4)	543,4	337	10 (3)	1,29 (0,40; 3,81)
Wycofanie – zmiana masy ciała		112,8	185	6 (3)	543,4	337	12 (4)	0,9 (0,27; 2,67)

Wycofanie - sedacja	112,8	185	0 (0)	543,4	337	9 (3)	0,21 (0,05; 0,82) NNT=38 (21,164) na korzyść zypasidonu
Poważne działania niepożądane-inne	112,8	185	19 (10)	543,4	337	32 (9)	1,1 (0,6; 2,05)
Próby samobójcze	112,8	185	1 (<1)	543,4	337	1 (<1)	1,83 (0,02; 111,3)
Myśli samobójcze	112,8	185	2 (1)	543,4	337	2 (1)	1,83 (0,13; 1,75)
Hospitalizacje psychiatryczne	112,8	185	33 (18)	543,4	337	68 (20)	0,85 (0,52; 1,4)
Skala AIMS	112,8	126	18 (14)	543,4	236	30 (13)	1,14 (0,57; 2,2)
Skala SAS	112,8	152	6 (4)	20,8	298	12 (4)	0,98 (0,3; 2,9)

\*\* metaanaliza dla dwóch publikacji, opisujących wyniki tego samego badania

## **9. Ocena bezpieczeństwa: zypasidon versus klozapina**

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza producenta nie obejmuje tego porównania.

### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Wyniki oparto na jednym badaniu (Sacchetti 2006). Odsetki pacjentów utraconych z badania wyniosły w obu grupach 73%. Jedynym ocenianym punktem końcowym w przeglądzie było wydłużenie odstępu QTc, jednakże nie zaobserwowano przypadków wystąpienia tego punktu końcowego w żadnej z ocenianych grup.

### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Analizę oparto na badaniu Sacchetti 2009 i Harvey 2008. W badaniu Harvey 2008 odnotowano dość wysokie odsetki utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia: 39% i 42% odpowiednio w grupie zypasidonu i klozapiny, w 3-miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu Sacchetti 2009, w okresie obserwacji wynoszącym 4,5 miesiąca, odsetki te wyniosły 38,4% w obu grupach. W badaniu Sacchetti 2009 w grupie zypasidonu odnotowano istotnie lepszy statystycznie profil metaboliczny w porównaniu z klozapiną (przyrost masy ciała w grupie klozapiny wyniósł  $0,8 \pm 4,6$  kg a w grupie zypasidonu masa ciała obniżyła się o  $2,6 \pm 4,7$  kg,  $p < 0,001$ ; stężenie glukozy w osoczu na czczo (w grupie klozapiny odnotowano wzrost o 6 mg/dL, w grupie zypasidonu – nie odnotowano zmian,  $p = 0,003$ ; całkowity cholesterol, cholesterol LDL, i trójglicerydy – b.d.). W żadnym z badań nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami przy ocenie częstości występowania akatyzi, późnych dyskinez czy objawów pozapiramidowych. Nie odnotowano także istotnie niekorzystnego wpływu obu leków na zmiany stężenia prolaktyny, funkcje nerek i wątroby, parametry sercowo-naczyniowe czy hematologiczne.

## **10. Ocena bezpieczeństwa zypasidon versus aripiprazol**

### Wyniki na podstawie analizy producenta

Analiza producenta nie obejmuje tego porównania.

### Wyniki na podstawie przeglądu Komossa 2009

Przegląd nie obejmuje tego porównania.

### Wyniki na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Analizę oparto na wynikach jednej publikacji Zimbroff 2007 o 1-miesięcznym okresie obserwacji. Wartości odstępu QTc i wpływ leku na parametry metaboliczne nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami. Nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie przy ocenie zmian liczby punktów w skali SAS (oceniającej nasilenie zaburzeń poruszania się). W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, jednak na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że w grupie zypasidonu częściej występowała senność (26%) podczas gdy w grupie aripiprazolu odsetek ten wyniósł 13%; natomiast w grupie aripiprazolu częściej występowały: niestrawność i nudności (18% i 16%) w porównaniu z grupą zypasidonu (10% i 6%). Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych w żadnej z grup pacjentów.

## **Ocena bezpieczeństwa na podstawie PSUR (01.02.2005-31.07.2006)**

Raport donosi o ■ zgonach (jako zdarzenie niepożądane lub wynik zdarzenia niepożądanego) u pacjentów przyjmujących zypasidon, przyczyny (najczęstsze) – samobójstwo ■ atak serca ■ zawał mięśnia sercowego ■ zatrzymanie oddychania ■ niepożądana reakcja na lek ■ złośliwy zespół neuroleptyczny ■ zatrzymanie akcji



serca i oddychania ■■■ konwulsje ■■■ przedawkowanie ■■■ zator płucny ■■■ niewydolność oddechowa ■■■ wstrząs ■■■  
bezdech senny ■■■

Tabela. Najczęściej odnotowywane zdarzenia (>2%), okres 1.08.2001r. – 31.07.2006r. PSUR

Działanie niepożądane	Liczba działań niepożądanych	%	Liczba poważnych działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia psychiatryczne	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	■■■	■■■	■■■
Badania diagnostyczne	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia układu pokarmowego	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia sercowe	■■■	■■■	■■■
Uszkodzenia, zatrucia, komplikacje proceduralne	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	■■■	■■■	■■■
Zaburzenia oka	■■■	■■■	■■■

AW 21, 92-99, 103

### Ocena bezpieczeństwa – Prescrire czerwiec 2005

FDA ostrzega przed stosowaniem neuroleptyków u starszych pacjentów, ze względu na fakt, iż w przeprowadzonych badaniach ryzyko śmierci było wyższe w grupie olanzapiny, aripirazolu, risperidonu i kwetiapiny (4,5%) niż w grupie placebo (2,6%). Do najczęstszych przyczyn zgonów należały: problemy sercowo-naczyniowe, infekcje (zapalenie płuc). Mimo faktu, iż w przypadku zyprazydonu i klozapiny brak jest odpowiednich badań, ostrzeżenie dotyczy również tych leków, a także klasycznych leków przeciwpsychotycznych ze względu na podobny profil działań niepożądanych.

AW-100

## 5.2. Analiza ekonomiczna

### 5.2.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie poniższych wymagań:

- Przy definiowaniu problemu decyzyjnego PICO nie uwzględniono wszystkich komparatorów z analizy klinicznej;
- Analizy ekonomicznej nie oparto na wynikach analizy klinicznej wykonanej w oparciu o przegląd systematyczny badań;
- Wartości prawdopodobieństw nawrotów objawów psychotycznych przyjęto na podstawie opracowania Sorensen 2001, które z kolei opiera się na danych producenta leku, stąd wartości te nie są możliwe do zweryfikowania;
- Nie wykonano zestawienia kosztów-konsekwencji;
- W analizie nie uwzględniono wszystkich istotnych wyników dotyczących częstości występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w analizie klinicznej. Uwzględniono jedynie te, które z mniejszą częstością występowały w grupie z ziprazidonom w porównaniu z innymi komparatorami (akatyzyja, inne działania pozapiramidowe, przyrost masy ciała, działania niepożądane związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny);
- Horyzont analizy wyniósł 1 rok, nie przyjęto horyzontu obejmującego czas do zgonu ponieważ „nie jest praktykowany w analizach ekonomicznych w schizofrenii” (ograniczeniem jest krótki horyzont czasowy badań klinicznych dot skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków);
- W analizie nie wyróżniono kosztów bezpośrednich niemedycznych. W analizie wrażliwości nie dla wszystkich parametrów zakresy zmienności określono na podstawie przeglądu literatury, opinii ekspertów lub w oparciu o przedziały ufności wokół średniej;
- Ponadto analiza nie została zaktualizowana, jest oparta o dane kosztowe z 2006 roku.

AW-101

## 5.2.2. Wyniki

### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności leczenia schizofrenii z zastosowaniem zyprazydonu. W analizie rozpatrywano dwa warianty leczenia:

- Wariant I, w którym porównywano dwie strategie „haloperidol->istniejąca praktyka” versus „haloperidol->zyprazydon” (w obu strategiach tego wariantu terapią wyjściową było leczenie konwencjonalne – haloperidolem). W razie konieczności zmiany dotychczasowego leczenia z powodu działań niepożądanych w strategii A stosowana jest „istniejąca praktyka” ■■■■ pacjentów będzie leczonych risperidonem, ■■■■ olanzapiną, ■■■■ zyprazydonem, a ■■■■ klozapiną, a w strategii B – zyprazydon (■■■■ pacjentów). Jeżeli sytuacja z wystąpieniem działań niepożądanych powtórzy się, będzie miała miejsce kolejna zmiana terapii (na inny lek atypowy). Jeśli mimo tego w dalszym ciągu obserwowane są działania niepożądane, wszyscy pacjenci z niekorzystnymi efektami przechodzą na leczenie klozapiną (jeżeli w wyniku poprzednich zmian pacjent również zaczął stosować klozapinę, to terapia nie podlega zmianie).

- Wariant II, w którym porównywano leczenie zyprazydonem z refundowanymi wówczas (rok 2006) lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (olanzapina lub risperidon). W razie wystąpienia działań niepożądanych każdy z trzech leków wyjściowych mógł zostać zmieniony na jeden z pozostałych dwóch lub klozapinę. Dopuszczono trzy zmiany, zakładając jednocześnie, że pacjenci najbardziej oporni na leczenie będą stosować klozapinę (leku tego nie można zmienić na inny).

W obu wariantach, w odpowiedzi na nieskuteczną lub powodującą działania niepożądane terapię, chory mógł zmienić lek na inny lek atypowy.

### Technika analityczna

Populację docelową stanowili pacjenci chorzy na przewlekłą schizofrenię w wieku co najmniej 18 lat. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER, wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych;

Do obliczenia kosztów leków przeciwpsychotycznych wykorzystano średnie ceny poszczególnych preparatów ważone udziałem w sprzedaży w 2006 roku (dane IMS) Narodowego Funduszu Zdrowia. Dzienny koszt zyprazydonu obliczono w oparciu o proponowane przez producenta ceny za opakowania.

W ramach analizy koszty-efektywność wykorzystano model Markowa, który dostosowano do polskich warunków.

### Opis modelu

Skonstruowany model decyzyjny uwzględniał następujące stany: zaostrzenie (hospitalizacja z powodu zaostrzenia choroby), kontrola objawów (opieka ambulatoryjna, dzienna opieka pielęgnarska, etc.), nawrót (ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia objawów), oporność (szpitalne lub ambulatoryjne leczenie spowodowane opornością na dotychczasową terapię), przewlekłe leczenie szpitalne (hospitalizacja >4 miesięcy). Głównymi zmiennymi w modelu były: częstość występowania działań niepożądanych, odsetek pacjentów nie stosujących się do zaleceń lekarza (non-compliance), zależność pomiędzy *non-compliance* a nawrotem oraz bezpośrednie koszty medyczne (leków przeciwpsychotycznych, leczenia działań niepożądanych, zaostrzenia, kontroli choroby, oporności, leczenia przewlekłego oraz monitorowania leczenia klozapiną).

Stanem początkowym modelu jest „Zaostrzenie” albo „Kontrola objawów”. Chorzy mogą przechodzić z jednego stanu do drugiego, zgodnie z wcześniej określonymi prawdopodobieństwami przejść.

W modelu przyjęto ponadto następujące założenia:

- Skuteczność wszystkich leków jest taka sama (na podstawie badań klinicznych).
- Leczenie działań niepożądanych występuje w stanie „Zaostrzenie”; w stanie „Kontrola objawów” następuje od razu zmiana leku na inny atypowy.
- Leczenie działań niepożądanych w stanie „Zaostrzenie” wiąże się z wyborem jednej z opcji: redukcji dawki leku, dodaniu współtowarzyszących leków, zmianie leku (na inny atypowy) albo pozostawienie dotychczasowej terapii bez modyfikacji. W przypadku niezadowolających rezultatów kolejnym krokiem jest zmiana (ewentualnie ponowna zmiana) leku na inny atypowy.
- Podczas stanu „Zaostrzenie” pacjenci stosują się do zaleceń lekarza (nie występuje *non-compliance*) i nie mogą przejść do stanu „Nawrót”.
- Pacjenci zostają zwolnieni z opieki szpitalnej, kiedy uzyskano kontrolę objawów zaostrzenia choroby, niezależnie od występowania lub braku efektów ubocznych, i w konsekwencji trafiają do opieki ambulatoryjnej.

- Pacjenci, którzy nie stosują się do zaleceń lekarza, leczeni w opiece ambulatoryjnej, u których wystąpiły działania niepożądane nie będą leczeni w kierunku usunięcia tych działań. Pacjenci stosujący się do zaleceń lekarza, u których wystąpiły działania niepożądane zmieniają lek na inny.
- Występuje grupa pacjentów nieleczonych w opiece szpitalnej, którzy nie stosują się do zaleceń lekarza (*non-compliance*), mimo że nie wystąpiły u nich działania niepożądane (przyczyną może być np. brak skuteczności leku, niedostateczne wsparcie otoczenia itp.).
- Nie stosowanie się do zaleceń lekarza (*non-compliance*) może prowadzić do nawrotu i ponownej hospitalizacji. Pacjenci stosujący się do zaleceń lekarza (*z compliance*) również doświadczają nawrotu i ponownej hospitalizacji (inny odsetek).
- Pacjenci leczeni lekiem atypowym nie mogą wrócić do terapii lekiem typowym (haloperidolem).
- Istnieje odsetek pacjentów „opornych” na leczenie. W takim przypadku stosuje się klozapinę, a koszt terapii zawiera: koszty leku, pobrania krwi w celu kontroli parametrów chorego oraz opieki zdrowotnej (szpitalnej lub ambulatoryjnej). Pacjenci tacy pozostają w stanie „Oporność” do końca roku.
- Wszystkie wartości prawdopodobieństw przejścia z jednego stanu w drugi pozostają stałe.
- Modyfikacja leczenia wiąże się tylko z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Każde z działań niepożądanych wyróżnionych w modelu jest statystycznie zdarzeniem niezależnym.
- Ze względu na brak wystarczających dowodów świadczących o istotnej przewadze któregośkolwiek z rozpatrywanych leków w zakresie redukcji ryzyka samobójstwa, w modelu nie uwzględniono czynnika śmiertelności. Przyjęto zatem, że wszyscy chorzy przeżyją okres pełnego roku.

Uogólnianie wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki przeprowadzono na drodze modelowania (np. w odniesieniu do poziomu *compliance*, tj. przestrzegania przez chorego zaleceń leczenia, różniącego się w zakresie badań eksperymentalnych w porównaniu z rzeczywistą praktyką). Ponadto wykorzystano dane z badań ankietowych, na przykład odnośnie do średniej wielkości dawek leków przeciwpsychotycznych, bądź czasu stosowania leków dodatkowych. Przyjęte w modelu założenia testowano w ramach jedno- oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie scenariuszy skrajnych rozważono wpływ jednoczesnej zmiany kluczowych parametrów modelu, wpływających na zmniejszenie (scenariusz optymistyczny) oraz zwiększenie (scenariusz pesymistyczny) wartości inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność ICER:

- zmienne dawki leków (zyprazydon w dawce DDD równej 80 mg, pozostałe leki również w dawkach odpowiadających im DDD),
- założenie wyższego kosztu szpitalnego leczenia zaostrzeń (zgodnie z oszacowaniami badań ankietowych przeprowadzonych w 10 polskich ośrodkach leczenia chorób psychicznych – dane kosztowe z 2003 roku),
- zmienne koszty leków – rozważono wyższy koszt zyprazydonu (■ PLN/mg) oraz ceny pozostałych leków odpowiadające najtańszemu (oraz najdroższemu) preparatowi na polskim rynku w 2006 roku (na podstawie danych IMS),
- założenie alternatywnych wartości prawdopodobieństw,
- odsetek chorych, którzy nie stosują się do zaleconego leczenia psychotycznego w hipotetycznym zakresie +/- ■
- zmniejszona i zwiększona ilość dni hospitalizacji (15 dni) oraz hipotetyczna wartość 28 dni, co równa się pełnemu cyklowi w modelu
- odsetki występowania nawrotu choroby,
- brak dodatkowych dni hospitalizacji z powodu działań niepożądanych,
- założenie, że w stanie początkowym modelu ■ chorych leczonych jest szpitalnie, a ■ ambulatoryjnie.

### **Perspektywa i horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników (budżet NFZ i pacjent). W analizie rozpatrywano koszty oraz efekty zastosowania poszczególnych strategii w okresie jednego roku.

### **Wyniki analizy koszty-efektywność**

- **stan początkowy „Zaostrzenie”**

Wyniki analizy efektywności kosztów zyprazydonu w porównaniu z pozostałymi ocenianymi terapiami dla stanu początkowego „Zaostrzenie”, w horyzoncie 1 roku terapii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela. Wyniki analizy koszty-efektywność stan początkowy „Zaostrzenie”

Porównywane strategie	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [miesiące]	ICER [PLN/miesiąc]
<b>Wariant I</b>			
„haloperidol → zyprazydon” vs „haloperidol → istniejąca praktyka”			
<b>Wariant II</b>			
Zyprazydon vs olanzapina			
Zyprazydon vs risperidon			

Wyniki analizy podstawowej dla stanu początkowego „Zaostrzenie” kształtują się następująco:

- Koszt zyskania dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych przy zastąpieniu strategii leczenia olanzapiną terapią z zastosowaniem zyprazydonu wynosi [REDACTED]
- Koszt zyskania dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych przy zastąpieniu strategii leczenia risperidonem terapią z zastosowaniem zyprazydonu wynosi [REDACTED]
- Koszt zyskania dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych przy zastąpieniu strategii „haloperidol → istniejąca praktyka” terapią z zastosowaniem strategii „haloperidol → zyprazydon” wynosi [REDACTED]

• **stan początkowy „Kontrola objawów”**

Wyniki analizy efektywności kosztów zyprazydonu w porównaniu z pozostałymi ocenianymi terapiami dla stanu początkowego „Kontrola objawów” w horyzoncie jednego roku terapii przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty strategii z zyprazydonem, zarówno w wariacie I, jak i wariacie II są wyższe w porównaniu do pozostałych ocenianych strategii, aczkolwiek przynoszą lepsze efekty (więcej miesięcy bez objawów psychotycznych w ciągu roku). W kosztach całkowitych każdej z omawianych strategii przeważają koszty związane ze stanem „Zaostrzenie” (rozumiane również jako „Nawrót”), które to mają największy udział w kosztach całkowitych i inkrementalnych. Są to głównie koszty związane z hospitalizacją chorego.

Tabela. Wyniki analizy koszty-efektywność stan początkowy „Kontrola objawów”

Porównywane strategie	Różnica kosztów/ PLN	Różnica efektów/ miesiące	ICER/ PLN/miesiąc
<b>Wariant I</b>			
„haloperidol → zyprazydon” vs „haloperidol → istniejąca praktyka”			
<b>Wariant II</b>			
Zyprazydon vs olanzapina			
Zyprazydon vs risperidon			

Wyniki analizy podstawowej dla stanu początkowego „Kontrola objawów” kształtują się następująco:

- Koszt zyskania dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych przy zastąpieniu strategii leczenia olanzapiną terapią z zastosowaniem zyprazydonu wynosi [REDACTED]
- Koszt zyskania dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych przy zastąpieniu strategii leczenia risperidonem terapią z zastosowaniem zyprazydonu wynosi [REDACTED]
- Koszt zyskania dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych przy zastąpieniu strategii „haloperidol → istniejąca praktyka” terapią z zastosowaniem strategii „haloperidol → zyprazydon” wynosi [REDACTED]

**Analiza scenariuszy skrajnych**

Analizę scenariuszy skrajnych przeprowadzono oddzielnie dla dwóch początkowych stanów analizy podstawowej, czyli „Zaostrzenia” oraz „Kontroli objawów”.

Analiza scenariuszy skrajnych dla porównywanych strategii wykazała, że:

**W przypadku „Zaostrzenia”**

- w wariacie I („haloperidol → zyprazydon” versus „haloperidol → istniejąca praktyka”) w scenariuszu optymistycznym uzyskanie dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych choroby kosztuje [REDACTED] (obniżenie wartości podstawowej ICER o [REDACTED]%),
- w scenariuszu pesymistycznym zastosowanie leczenia „haloperidol → zyprazydon” jest zdominowane, co oznacza, że jest bardziej kosztowne i mniej skuteczne niż leczenie „haloperidol → istniejąca praktyka”.

w wariancie II (zyprazydon versus risperidon) w scenariuszu optymistycznym leczenie zyprazydonem jest terapią dominującą, co oznacza, że jest mniej kosztowne oraz bardziej skuteczne niż terapia risperidonem,  
- w scenariuszu pesymistycznym zastosowanie leczenia zyprazydonem jest zdominowane, oznacza to że jest bardziej kosztowne i mniej skuteczne niż terapia risperidonem,

zyprazydon versus olanzapina:

- w scenariuszu optymistycznym uzyskanie dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych choroby kosztuje [REDACTED] (obniżenie wartości podstawowej ICER o [REDACTED]%),
- w scenariuszu pesymistycznym uzyskanie dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych choroby kosztuje 3 [REDACTED] (wzrost wartości podstawowej ICER o [REDACTED]%),

### **W przypadku „Kontroli objawów”**

w wariancie I („haloperidol → zyprazydon” versus „haloperidol → istniejąca praktyka”)

- w scenariuszu optymistycznym uzyskanie dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych choroby kosztuje [REDACTED] (obniżenie wartości podstawowej ICER o [REDACTED]%),
- w scenariuszu pesymistycznym zastosowanie leczenia „haloperidol → zyprazydon” jest zdominowane, co oznacza, że jest bardziej kosztowne i mniej skuteczne niż leczenie „haloperidol → istniejąca praktyka”,

w wariancie II (zyprazydon versus risperidon):

- w scenariuszu optymistycznym leczenie zyprazydonem jest dominujące, co oznacza, że jest mniej kosztowne oraz bardziej skuteczne niż terapia risperidonem,
- w scenariuszu pesymistycznym zastosowanie leczenia zyprazydonem jest zdominowane, oznacza to, że jest bardziej kosztowne i mniej skuteczne niż terapia risperidonem,

zyprazydon versus olanzapina:

- w scenariuszu optymistycznym leczenie zyprazydonem jest dominujące, co oznacza, że jest mniej kosztowne oraz bardziej skuteczne niż terapia olanzapiną,
- w scenariuszu pesymistycznym uzyskanie dodatkowego miesiąca bez objawów psychotycznych choroby kosztuje [REDACTED] PLN (wzrost wartości podstawowej ICER o [REDACTED]%).

AW-101

## **5.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej**

### **5.3.1. Możliwe opcje finansowania i ich konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego**

Wielkość wydatków i konsekwencje refundacji preparatu Zeldox dla budżetu NFZ przedstawiono w punkcie 5.3.3 analizy weryfikacyjnej. Analiza została wykonana dla wskazania: schizofrenia oporna na leczenie; wielkość populacji docelowej pacjentów oszacowano na podstawie danych o sprzedaży preparatów z wykazu leków refundowanych we wskazaniu schizofrenii opornej na leczenie (olanzapiny i risperidonu) na podstawie danych z 2006 roku.

AW-101

### **5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM**

Analiza nie jest zgodna w przypadku następujących wymagań :

Populacji badanej nie stanowią wszyscy chorzy u których dana technologia może być stosowana (analiza dotyczy chorych na schizofrenię lekooporną). Populację badaną oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD refundowanych preparatów olanzapiny i risperidonu w 2006 roku. Ponadto analiza nie została zaktualizowana (oparta jest o dane z 2006 roku) w stosunku do obecnej sytuacji na rynku leków refundowanych.

Poza tym, analiza zawiera wiele błędów obliczeniowych, które w niewielkim stopniu są korzystniejsze z punktu widzenia zyprazydonu (jako podstawę obliczeń dla przewidywanych kosztów refundacji autorzy przyjęli kwoty refundacji za 2006 rok, pomimo policzonych kwot dla kolejnych lat z uwzględnieniem zmiany populacji; przedstawione poniżej wyniki zostały policzone przez analityka AOTM).

AW-101

### **5.3.3. Wyniki**

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (całkowite koszty) oraz wspólnej perspektywy NFZ-u i pacjenta.

W analizie porównano koszty dwóch scenariuszy (istniejącego i przyszłego):

- Chorzy cierpiący na schizofrenię oporną na leczenie poddawani terapii przy użyciu refundowanych na poziomie ryczału 3,20 PLN leków: olanzapiny lub risperidonu,
- W wykazie leków refundowanych we wskazaniu schizofrenii opornej na leczenie znajdują się: olanzapina, risperidon i zyprazydon (refundacja na poziomie ryczału 3,20 PLN).

Populację docelową oszacowano przeliczając liczbę sprzedanych DDD (informacje WHO) refundowanych preparatów olanzapiny i risperidonu w 2006 roku na potencjalną liczbę chorych przy założeniu 100% *compliance* w ciągu roku (dane IMS).

#### Założenia:

- udziały olanzapiny i risperidonu w całkowitej liczbie osobodni terapii wśród chorych ze zdiagnozowaną schizofrenią będą utrzymywać się na jednakowym poziomie w kolejnych latach przy uwzględnieniu przewidywanej wielkości populacji polskiej (GUS)
- zyprazydon przejmie część udziałów olanzapiny i risperidonu w kolejnych 5 latach, proporcjonalnie do ich udziałów w rynku (pierwszy rok – █████ piąty rok – █████)
- nie uwzględniono poszerzania się rynku poprzez wzrost sprzedaży refundowanych obecnie leków oraz pojawienia się w wykazie nowych preparatów
- średnie ważone ceny leków w przeliczeniu na DDD, uwzględnione w obliczeniach wynoszą:

	DDD/mg	śr. ważony koszt za DDD brutto/PLN	śr. ważony koszt refundacji za DDD/PLN
Olanzapina	10	████	████
Risperidon	5	████	████
Zyprazydon	80	████	████

#### Scenariusze skrajne:

- optymistyczny: dawka zyprazydonu na poziomie 40 mg/dobę
- pesymistyczny: średnia cena zyprazydonu ważona sprzedażą poszczególnych preparatów w 2006 roku wynosi █████ PLN brutto za DDD (koszt refundacji za DDD/PLN wynosi █████)

Porównanie rzeczywistych wydatków NFZ, związane z refundacją produktu Zeldox z wynikami analizy dostarczonej przez producenta leku przedstawiono poniżej.

Tabela. Porównanie wydatków rzeczywistych (NFZ) z wynikami analizy firmy Pfizer z 2007 roku.

	Rok	Liczba pacjentów ogółem (schizofrenia)	Liczba sprzedanych DDD* (Zeldox)	Kwota refundacji Zeldox [PLN]	Refundacja ogółem leki ATC N05 [PLN]
<b>Dane rzeczywiste NFZ</b>	2007	████	████	████	████
	2008	████	████	████	████
	2009	████	████	████	████
<b>Analiza firmy</b>	2007	████	████	████	████
	2008	████	████	████	████
	2009	████	████	████	████

\* refundacja uwzględnia zyprazydon, olanzapinę i risperidon we wskazaniu schizofrenia lekooporna

Rzeczywista kwota refundacji preparatu Zeldox jest niższa z uwagi na fakt, iż autorzy analizy założyli średnią kwotę refundacji za DDD zyprazydonu wynoszącą █████ PLN, natomiast w chwili obecnej wynosi ona 8,22 PLN. Wśród innych przyczyn zaobserwowanych różnic należy wymienić zawyżoną przez autorów analizy populację chorych na schizofrenię oraz obecność na listach leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu schizofrenia szerszej w porównaniu z rokiem 2006 gamy leków: aripiprazol, kwetiapina, sertindol, amisulpryd.

AW-60, 101

#### 5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

„Z uwagi na fakt, iż obecnie terapia schizofrenii opornej na leczenie jest zapewniona przez 13 produktów leczniczych refundowanych od wielu lat, wprowadzenie dodatkowej cząsteczki nie spowoduje znacznego wzrostu rynku. Wydaje się również, że nie spowoduje znacznego przejęcia rynku aktualnie refundowanych substancji (olanzapina, risperidon).

Rozważana technologia będzie stosowana zgodnie ze wskazaniami, a dostęp do leczenia przy jednakowych potrzebach będzie równy. Pozytywna decyzja w odniesieniu do rozważanej technologii nie będzie powodowała ewentualnych problemów społecznych, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje także na prawa pacjenta lub prawa człowieka.”

AW-101

## 6. Podsumowanie

### 6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„W oparciu o przewidywane udziały preparatu Zeldox® można stwierdzić, że refundacja zyprazydonu nie tyle wypełni niezaspokojone dotychczas potrzeby, co poszerzy rynek nowoczesnych farmakoterapii i da konkretnej grupie chorych możliwość stosowania nowej technologii, przynosząc dodatkowe korzyści zdrowotne. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami dla samych chorych, może, poprzez poprawę jakości życia chorego, zmniejszyć ponadto konieczność opieki nad chorym ze strony osób trzecich i w konsekwencji – w szerszej perspektywie społecznej – zwiększyć ich produktywność.” AW-101

### 6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Zeldox (zyprazydon) powinien być finansowany z uwagi na jego siłę działania przeciwpsychotycznego oraz możliwość stosowania w iniekcjach domięśniowych, a więc także u chorych nie współpracujących w leczeniu.

Cały szereg badań klinicznych i opracowań standardów leczenia farmakologicznego dowodzi potrzeby stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji jako alternatywy w leczeniu schizofrenii. Nie można wyobrazić sobie sytuacji, że niektóre leki nie będą dostępne dla chorych tylko dlatego, że zostaną wycofane z listy leków refundowanych. Dotychczasowa praktyka dowodzi, że dostępność 6 leków przeciwpsychotycznych II generacji przyniosła znaczny postęp w leczeniu schizofrenii oraz wyraźne korzyści medyczne i poza-medyczne: zmniejszenie liczby hospitalizacji, skrócenie okresu hospitalizacji, zmniejszenie liczby leków korygujących działania uboczne, zmniejszenie liczby wizyt u lekarzy innych specjalności, łatwiejszy powrót chorych do aktywności zawodowej, poprawa ich jakości życia. Wycofanie 4 leków przeciwpsychotycznych II generacji z listy leków refundowanych stanowiłoby ogromny krok wstecz w opiece nad chorymi psychicznie, wbrew ogólnoswiatowym tendencjom oraz wbrew wprowadzonemu w życie 1 stycznia 2009 r. Narodowemu Programowi Ochrony Zdrowia Psychicznego. Program ten zakłada m.in. poprawę dostępności do różnych form opieki psychiatrycznej, w tym nowoczesnego leczenia.

Nie ma żadnego uzasadnienia dla próby wycofania niektórych leków przeciwpsychotycznych II generacji z listy leków refundowanych. Koszty leczenia schizofrenii w Polsce w ten sposób nie zmaleją, a wzrosną, bowiem koszt jednostkowy leku to jedynie 5% kosztów ogólnych leczenia. Te ogólne koszty to przede wszystkim koszty częstych hospitalizacji, leczenia objawów ubocznych, dodatkowych konsultacji specjalistycznych i badań.” AW-1

„lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, użyteczny w leczeniu schizofrenii. Dobry profil objawów ubocznych – nie powoduje istotnego zwiększenia stężenia prolaktyny, przyrostu wagi, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej ani objawów pozapiramidowych (...) powinien być finansowany ponieważ stanowi skuteczną alternatywę dla chorych na schizofrenię, u których w trakcie leczenia neuroleptykami typowymi i atypowymi występują objawy niepożądane”. AW-22

„Zyprazydon jest dobrze tolerowany, nie wykazuje działań niepożądanych (przyrost wagi, hiperprolaktynemia). U wybranej grupy chorych lek z wyboru. Powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych atypowych poprawia współpracę chorego z lekarzem, zmniejsza prawdopodobieństwo odstawienia leku przez chorego, sprzyja uzyskaniu remisji w zakresie objawów negatywnych i poznawczych schizofrenii, co prowadzi do powrotu do aktywności zawodowej”. AW-2

### 6.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa oparto na danych pochodzących z analizy producenta, przeglądu Komossa 2009 oraz doniesieniach odnalezionych w toku aktualizacji wyszukiwania. W porównywanych analizach zidentyfikowano następujące ograniczenia mogące mieć wpływ na opisane wyniki:

- w przeglądzie Komossa 2009 dokonano syntezy ilościowej wyników w postaci metaanalizy, natomiast w analizie producenta, pomimo faktu, iż włączono do niej 5 tych samych badań, co do przeglądu Komossa 2009, wyniki badań opisywano oddzielnie, nie dokonując syntezy ilościowej danych;
- w przeglądzie Komossa 2009 do wielu porównań włączano dwie publikacje opisujące wyniki tego samego badania (CATHIE), co podważa wiarygodność metaanaliz;
- w analizie producenta zidentyfikowano kilka błędów obliczeniowych, co również stawia pod znakiem zapytania wiarygodność opisanych wyników.



- wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet opierają się o dane z 2006 roku, stąd są nieaktualne i niedostosowane do obecnej sytuacji na rynku.

### Analiza skuteczności klinicznej

Na podstawie wykonanej analizy porównującej skuteczność zyprazydonu z placebo można stwierdzić, że zyprazydon jest istotnie skuteczniejszy w zakresie zmiany liczby punktów we wszystkich skalach oceniających nasilenie schizofrenii (BPRS, CGI-S, SANS, GAF, MADRS), jednakże istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami nie obejmuje porównania zyprazydonu w najniższej dawce 40 mg/dzień.

Podsumowując wyniki analizy porównującej zyprazydon z olanzapiną można stwierdzić, że olanzapina jest istotnie lepsza od zyprazydonu w zakresie zmiany liczby punktów w skalach PANSS i CGI, z wyjątkiem skali PANSS (ocena objawów negatywnych) i GAF – różnice statystycznie istotne na korzyść zyprazydonu. W przypadku skali BPRS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Różnicę istotną statystycznie na korzyść olanzapiny otrzymano także przy ocenie jakości życia w skali QLF.

Na podstawie analizy, w której zyprazydonu porównywano z haloperidolem można stwierdzić, że zyprazydon jest istotnie lepszy w zakresie redukcji liczby punktów w skali CGI-I w porównaniu z haloperidolem. Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy lekami w zakresie zmiany liczby punktów w skalach BPRSd, GAF, MADRS, PANSS. Przy ocenie poprawy jakości życia w skali QLS odnotowano wyższą średnią procentową poprawę w grupie zyprazydonu w porównaniu z haloperidolem, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Podsumowując wyniki analizy, w której porównywano zyprazydon z risperidonem można stwierdzić, że dla większości skal wykorzystywanych do oceny skuteczności leczenia (PANSS, SANS, HAMD, GAF, MADRS), w obu porównywanych grupach pacjentów uzyskano istotną statystycznie redukcję objawów schizofrenii względem wartości wyjściowych, niemniej, pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Wyjątek stanowiła ocena w skali PANSS (ocena objawów pozytywnych), gdzie odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść risperidonu.

W porównaniu zyprazydonu z chlorpromazyną, w obu grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów w skalach BPRSd, CGI-S i MADRS, niemniej różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami, na korzyść zyprazydonu, odnotowano jedynie przy ocenie nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS, oceniającej objawy negatywne schizofrenii.

Na podstawie przeglądu Komossa 2009 oraz analizy przedstawionej przez producenta, można stwierdzić, że skuteczność zyprazydonu i amisulprydu, oceniana w skalach PANSS, CGI-S i BPRS była zbliżona. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Podsumowując porównanie zyprazydonu z klozapiną odnotowano zbliżoną redukcję punktów obu grupach w skalach PANSS, CGI-S, CGI-I, CDSS, GAF w przypadku obu leków.

Nie można wyciągnąć wniosków dotyczących porównania skuteczności zyprazydonu i kwetiapiny, w związku z tym, iż dostępne są tylko wyniki przeglądu Komossa 2009. Na podstawie danych z przeglądu można wywnioskować, że leki posiadają porównywalną skuteczność, odnotowano zbliżoną redukcję punktów w skali PANSS, jednakże dane w przeglądzie Komossa 2009 różnią się z danymi dostępnymi w oryginalnych publikacjach, w związku z tym są mało wiarygodne.

### Analiza bezpieczeństwa

Podsumowując porównanie zyprazydonu z placebo należy podkreślić, że we włączonych do analiz badaniach odnotowywano wysokie odsetki utraty pacjentów z badań. W jednym z badań o krótkim okresie obserwacji odsetki te wyniosły 50% w grupie placebo i 36% oraz 49% odpowiednio w grupach zyprazydonu w dawce 40mg/dzień i 120mg/dzień. W badaniu o dłuższym okresie obserwacji odsetki wyniosły 86% w grupie placebo i 58% oraz 55% w grupach zyprazydonu (odpowiednio w dawce 40 mg/dzień i 160 mg/dzień). Zarówno w grupie zyprazydonu, jak i placebo wystąpiło wydłużenie odstępu QT, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. W przypadku oceny częstości występowania działań niepożądanych jedynie dla pobudzenia odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na niekorzyść zyprazydonu (OR=7,60 (95% CI: 1,46; 39,48) NNH=8 (95% CI: 5; 32)). Przy ocenie pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

W porównaniu zyprazydon vs risperidon odnotowano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania, które wyniosły 79% i 74% odpowiednio w grupie zyprazydonu i risperidonu po 6 miesiącach obserwacji. Niemniej nie odnotowano różnic pomiędzy grupami przy ocenie wycofania pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, czy wystąpienia działań niepożądanych. W grupie zyprazydonu istotnie częściej występowały poważne działania niepożądane (17%) w porównaniu z grupą risperidonu (1%) (OR=18,8 (95% CI: 2,85; 791,06); NNH=10 (95% CI: 6; 17)). Tylko w jednym z badań odnotowano różnicę istotną statystycznie pod kątem wydłużenia odstępu QT (p=0,011), na niekorzyść

zypasidonu (wzrost z 387,7 do 403,2 ms w grupie zypasidonu i spadek z 390,5 do 381,4 ms w grupie risperidonu). W pozostałych doniesieniach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Przy ocenie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami uzyskano przy ocenie występowania bezsenności (OR=2,37 (95% CI: 1,23; 4,67), NNH=8 (95% CI: 5; 27)). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego była 2,37 razy większa w grupie zypasidonu w porównaniu z risperidonem. Istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano także w przypadku oceny przyrostu masy ciała i zmiany poziomu prolaktyny w stosunku do wartości początkowych – oba wyniki przemawiają na korzyść zypasidonu. W przypadku oceny przyrostu masy ciała o min. 7% w stosunku do wartości wyjściowych iloraz szans wyniósł 0,5 (95% CI: 0,23; 0,99); NNT=16 (95% CI: 9; 238), natomiast średnia różnica zmian stężeń poziomu prolaktyny jest równa -19,9 (95% CI: -23,00; -18,86). Różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami, na korzyść zypasidonu odnotowano także w przypadku oceny zwiększenia ślinienia i infekcji układu oddechowego; ilorazy szans wyniosły odpowiednio OR=0,24 (95% CI: 0,06; 0,92) NNT=12 (95% CI: 6,1; 78,4) i OR=0,50 (95% CI: 0,18; 1,38) NNT=14. W przypadku oceny częstości występowania pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W wyniku porównania zypasidonu z haloperidolem nie odnotowano wysokich odsetków utraty pacjentów z badania, tutaj wyniosły one 15% i 24% w grupach zypasidonu w dawce 160 mg/dzień i haloperidolu w dawce 15 mg/dzień, w 1-miesięcznym okresie obserwacji. Odnotowano natomiast dużą częstość występowania działań niepożądanych ogółem, odpowiednio u 77% i 85% osób w grupie zypasidonu i haloperidolu, w 7-miesięcznym okresie obserwacji. W przypadku częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych różnice istotne statystycznie odnotowano dla akatyzji, oraz oceny wzrostu prolaktyny (powyżej >110% górnej granicy normy). Szansa wystąpienia akatyzji była mniejsza w grupie zypasidonu i stanowiła 25% szansy jaka istnieje w grupie z haloperidolem (OR=0,25 (95% CI: 0,09; 0,63), NNT=9 (95% CI: 6,21)). W grupie zypasidonu szansa wystąpienia wzrostu stężenia prolaktyny stanowiła 18% tej szansy w grupie haloperidolu (OR=0,18 (95% CI: 0,11; 0,3), NNT=3 (95% CI: 3,4)). Średni wzrost długości odstępu QT był istotnie większy w grupie zypasidonu (+3,2 ms), w grupie haloperidolu odnotowano zmniejszenie tego odstępu o 3,5 ms, różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,3 (p=0,004). Istotne statystycznie różnice na korzyść zypasidonu podawanego domięśniowo odnotowano również przy ocenie różnic średnich zmian ilości punktów w skali ESRS, w 3 dniowym i 6-tygodniowym okresie obserwacji.

Na podstawie porównania zypasidonu z olanzapiną można stwierdzić, że w obu grupach odnotowano wysokie odsetki rezygnacji pacjentów z badania (64 i 79% po 6 miesiącach odpowiednio w grupie zypasidonu i olanzapiny). W grupie zypasidonu częściej niż w grupie olanzapiny odnotowywano także występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie zypasidonu była 2,19 razy większa od tej szansy w grupie olanzapiny OR=2,19 (95% CI: 1,16; 4,20) NNH=8 (95% CI: 5; 31). W przypadku pozostałych działań niepożądanych istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść zypasidonu odnotowano dla takich punktów końcowych jak: ocena przyrostu masy ciała (OR=0,20 (95% CI: 0,11; 0,39); NNH=10 (95% CI: 7,15)), wzrost stężenia prolaktyny (różnica średnich zmian: 0,18 (95% CI: 0,3; 0,33) p=0,25, wzrost apetytu (OR=0,37 (95% CI: 0,17; 0,81); NNH=22 (95% CI: 12,93)), a także w przypadku oceny metabolizmu i odżywiania (OR=0,324 (95% CI: 0,089; 0,993); NNH=15 (95% CI: 8,129)) oraz zaburzeń seksualnych (OR=0,61 (95% CI: 0,38; 0,97); NNT=8 (95% CI: 4,8; 13,9)).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść olanzapiny wystąpiły w przypadku oceny częstości występowania bezsenności (OR=2,17 (95% CI: 1,38; 3,4); NNH=8 (95% CI: 4,7; 18,1)); śpiączki (OR=3,44 (95% CI: 2,14; 5,54), NNH=7 (95% CI: 5; 11), wymiotów (OR=2,35 (95% CI: 1,20; 4,62), NNH=20 (95% CI: 11, 87)), anoreksji (OR=4,67 (95% CI: 1,16; 18,85), NNH=46 (95% CI: 21,362)), dystonii (OR=7,70 (95% CI: 1,54; 38,42), NNH=46 (95% CI: 22,121)) i niskiego ciśnienia (OR=7,67 (95% CI: 1,32; 44,55), NNH=55 (95% CI: 24; 217)). Różnicę istotną statystycznie zaobserwowano również dla oceny wydłużenia odstępu QTc (p<0,05), na niekorzyść zypasidonu (+6,08 ms w grupie zypasidonu i +0,52 ms w grupie olanzapiny). W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

W porównaniu zypasidon vs chloropromazyna nie odnotowano przypadków utraty pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia. Odsetki utraty pacjentów z badania ogółem wyniosły 19% i 16% odpowiednio w grupie zypasidonu i chloropromazyny, w 3-miesięcznym okresie obserwacji. Nie odnotowano długości odstępu QT większego niż 500 ms w żadnej z porównywanych grup. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były: akatyzja, objawy pozapiramidowe, zawroty głowy i śpiączka (wszystkie występowały nieco częściej w grupie chloropromazyny). Brak informacji na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

W analizie porównującej zypasidon z amisulprydem stwierdzono, że większa liczba pacjentów zrezygnowała z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie zypasidonu w porównaniu z grupą amisulprydu - odpowiednio 15% i 3% pacjentów. Działania niepożądane odnotowano natomiast u 60% i 54% pacjentów w grupie zypasidonu i amisulprydu. W grupie zypasidonu występowała częściej bezsenność (brak informacji o istotności statystycznej wyniku), zaś przy ocenie pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W porównaniu zyprazydonu z perfenazyną odnotowywano wysokie odsetki utraty pacjentów z badania: 79% i 75% odpowiednio w grupie zyprazydonu i perfenazyny, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy lekami w przypadku oceny działań niepożądanych. Jedynie w przypadku oceny zmiany poziomu prolaktyny odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami: średnia różnica zmian wyniosła: -4,9 (95% CI: -8,13; -1,66).

W badaniach porównujących zyprazydon z kwetiapiną obserwowano wysokie odsetki utraty pacjentów, które wyniosły odpowiednio 79% w grupie zyprazydonu i 82% w grupie z kwetiapiną, w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Więcej osób rezygnowało z badania ze względu na brak skuteczności leczenia (24% i 28%) aniżeli z powodu poważnych działań niepożądanych (odpowiednio 10% i 9% w grupie zyprazydonu i kwetiapiny). Dla poszczególnych działań niepożądanych różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami odnotowano przy ocenie zaburzeń w oddawaniu moczu, suchości w ustach i zaparc oraz przyrostu masy ciała występujących częściej w grupie kwetiapiny. Ilorazy szans wyniosły odpowiednio 0,55 (95%CI: 0,35, 0,86) NNT=9 (95%CI: 6; 31) dla zaburzeń w oddawaniu moczu, suchości w ustach i zaparc oraz 0,42 (95%CI: 0,2; 0,83) NNT=12 (95%CI: 8; 43) dla przyrostu masy ciała. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami stwierdzono również w ocenie zmiany poziomu prolaktyny (różnica średnich zmian=4,8 (95%CI: 1,85; 7,7) i bezsenności (OR=1,92 (95%CI: 1,23; 3) NNH=9 (95% CI: 6,24). Występowanie tych punktów końcowych było częstsze w grupie zyprazydonu w porównaniu z kwetiapiną. Dla pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Na podstawie porównania zyprazydonu z klozapiną można stwierdzić, że ogólna liczba pacjentów, których wycofano z badania wyniosła w obu grupach po 73%. Odnotowano także dość wysokie odsetki utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia: 39% i 42% odpowiednio w grupie zyprazydonu i klozapiny, w 3-miesięcznym okresie obserwacji i 38,4% w obu grupach po 4,5 miesięcznym okresie obserwacji. Przyrost masy ciała w grupie klozapiny wyniósł 0,8±4,6 kg a w grupie zyprazydonu masa ciała obniżyła się o 2.6±4.7 kg ,p<0.001.

#### Analiza ekonomiczna

Analizę dostarczoną przez producenta leku zyprazydon cechuje wiele ograniczeń, m.in. nie została zaktualizowana i opiera się o dane kosztowe z 2006 roku. Horyzont analizy wyniósł 1 rok, nie uwzględniono wszystkich istotnych wyników dotyczących częstości występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w analizie klinicznej. Uwzględniono jedynie te, które z mniejszą częstością występowały w grupie z zyprazydonem w porównaniu z innymi komparatorami (akatyzyja, inne działania pozapiramidowe, przyrost masy ciała, działania niepożądane związane z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny). W związku z tym jej wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

#### Analiza wpływu na budżet

Wśród ograniczeń analizy przedstawionej przez producenta leku należy wymienić zawężenie populacji badanej do chorych na schizofrenię lekooporną oraz fakt, iż analiza została oparta o dane z 2006 roku i nie została zaktualizowana.

	Rok	Liczba pacjentów ogółem (schizofrenia)	Liczba sprzedanych DDD* (Zeldox)	Kwota refundacji Zeldox [PLN]	Refundacja ogółem leki ATC N05 [PLN]
<b>Dane rzeczywiste NFZ</b>	2007				
	2008				
	2009				
<b>Analiza firmy</b>	2007				
	2008				
	2009				

Rzeczywista kwota refundacji preparatu Zeldox jest niższa z uwagi na fakt, iż autorzy analizy założyli średnią kwotę refundacji za DDD zyprazydonu wynoszącą [czarna klatka] PLN, natomiast w chwili obecnej wynosi ona 8,22 PLN. Wśród innych przyczyn zaobserwowanych różnic należy wymienić zawyżoną przez autorów analizy populację chorych na schizofrenię oraz obecność na listach leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu schizofrenia szerszej w porównaniu z rokiem 2006 gamy leków: aripiprazol, kwetiapina, sertindol, amisulpryd.

AW-21, 92-99, 101

## 7. Załączniki

- AW-1      Opinia [REDAKTOWANE], otrzymana dnia 13 stycznia 2010 roku
- AW-2      Opinia [REDAKTOWANE], otrzymana dnia 13 stycznia 2010 roku
- AW-3      Biuletyn informacji o lekach, strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www.mzios.gov.pl/>
- AW-4      Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PL-4650-5030-1/CK/07) do AOTM z dnia 22 maja 2007 roku, otrzymane dnia 22 maja 2007 roku.
- AW-5      Pismo AOTM do MZ dotyczące niezgodności z wytycznymi analizy klinicznej i ekonomicznej preparatu Zeldox otrzymanej od firmy Pfizer z dnia 9 lipca 2007 roku (brak pisma)
- AW-6      Raport wstępny „Zeldox (zyprazydon) w leczeniu schizofrenii), AOTM
- AW-7      Negatywna rekomendacja (uchwała 02/2007 RK AOTM) w sprawie finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem Zeldox wydana 6 września 2007 roku przez Radę Konsultacyjną.
- AW-8      Wpisanie zeldoxu na listę refundacyjną, brak pisma.
- AW-9      Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ MZ-PLE-4650-6727-1/KL/08) do AOTM z dnia 13 maja 2008 roku, otrzymane dnia 14 maja 2008 roku.
- AW-10     Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PLE-460-8365-48/GB/09) do AOTM z dnia 30 lipca 2009 AOTM z prośbą o wykonanie *rapid review* dotyczącego zastosowania zyprazydonu w leczeniu schizofrenii – analiza efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania, otrzymane dnia 31 lipca 2009 roku.
- AW-11     Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PLE-460-8365-61/GB/09) do AOTM z dnia 1 września 2009 AOTM z prośbą o przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej produktu Zeldox we wskazaniu schizofrenia na podstawie art. 31e ust.1 oraz 31f ust.5 ustawy o świadczeniach, otrzymane dnia 2 września 2009 roku.
- AW-12     Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PLE-460-8365-74/GB/09) do AOTM z dnia 9 września 2009 AOTM z prośbą o ocenę również odpowiedników generycznych produktu Zeldox, otrzymane dnia 14 września 2009 roku.
- AW-13     Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PLE-460-8365-93/GB/09) do AOTM z dnia 21 października 2009 AOTM z prośbą o wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej preparatu Zeldox® (zyprazydonum) we wskazaniu schizofrenia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych na podstawie art. 31e ust. 1 oraz art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.
- AW-14     Schizofrenia - leczenie i rehabilitacja, Joanna Meder, przewodnik lekarza
- AW-15     Schizofrenia w Polsce „Biała księga”, raport, maj 3/2006
- AW-16     Charakterystyka produktu leczniczego Zeldox, 80mg
- AW-17     Department of Health & Human Services, FDA, Approval Letter and Labeling
- AW-18     Institut Català de la Salut, CANM, listopad 2007
- AW-19     Notice of decision for Zeldox, Health Canada, luty 2008
- AW-20     Public summary document, PBAC, listopad 2008
- AW-21     Analiza kliniczna Pfizer Polska Sp. z o.o., wrzesień 2007 r.
- AW-22     Opinia [REDAKTOWANE], otrzymana dnia 25 stycznia 2010 roku
- AW-23     Standardy farmakoterapii schizofrenii, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, czerwiec 2006.
- AW-24     Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpyszotycznych II Generacji powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, maj 2004.
- AW-25     Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Zeldox, nr 12/25/9883/03, decyzja z dnia 20.05.2003.
- AW-26     Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Zeldox, nr 12/25/9884/03, decyzja z dnia 20.05.2003.
- AW-27     Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Zeldox, nr 12/25/9885/03, decyzja z dnia 20.05.2003
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- AW-30     [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

AW-32 Pismo MZ do AOTM z dnia 11.07.2007 z prośbą o przekazanie informacji dotyczących rozbieżności analiz farmakoekonomicznych firmy Pfizer z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (znak: MZ-PL-4650-5030-3/CK/07)

AW-33 Pismo AOTM do MZ (odpowiedź na pismo MZ do AOTM z dnia 11.07.2007r.) z dnia 18.07.2007 przekazujące dokumenty dot. rozbieżności analiz firmy Pfizer z wytycznymi (pismo znak AOTM/1509/WMK(WTL)/073/07/AZ)

[REDACTED]

AW-36 Pismo MZ do AOTM przesyłające uzupełnione materiały dowodowe (pismo znak MZ-PL-4650-5452-1/KL/07) z dnia 16.08.2007

AW-37 Pismo Pfizer do AOTM z dnia 26.09.2007 zawierające uaktualnione, dostosowane do wytycznych AOTM, analizy – kliniczna (wrzesień 2007, Instytut Arcana), ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia (wrzesień 2007, Centrum Farmakoeconomiki, Instytut Arcana).

AW-38 Pismo AOTM do MZ z dnia 05.10.2007 odsyłające materiały stanowiące podstawę do wydania rekomendacji do MZ (pismo znak: AOTM/2099/WMK/073/25/07/AnZ).

[REDACTED]

AW-50 Pismo AOTM do MZ z dnia 02.07.2009 z prośbą o decyzję w kwestii dalszego postępowania w związku z preparatem Zeldox – brak analiz (pismo znak AOTM/1583/OT/073/265/09/AnZ, termin do 03.08.2009).

AW-51 Pismo AOTM do MZ z dnia 28.08.2009 z prośbą o sprecyzowanie problemu decyzyjnego oraz określenie preparatów zyprazydonu w leczeniu schizofrenii, których dotyczy zlecenie (pismo znak: AOTM/1839/OT/073/330/09/MtS).

AW-52 Pismo AOTM do MZ z dnia 21.09.2009 informujące o braku podstaw prawnych do prac nad raportem w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej dot. Zeldoxu i prośba o przesłanie dostępnych materiałów, pismo znak AOTM/295/OT/073/360/09/MtS).

- AW-53 Pismo AOTM do firmy Pfizer z dnia 13.10.2009 z prośbą o przekazanie aktualnego raportu HTA
- AW-54 Pismo MZ do AOTM z dnia 20.10.2009 przesyłające dokumenty dot. Zeldoxu posiadane przez MZ, pismo znak: MZ-PL-460-8365-89/GB/09.
- AW-55 Pismo AOTM do NFZ z dnia 18.12.2009 z prośbą o przekazanie danych dotyczących schizofrenii.
- AW-56 Ponowne pismo AOTM do firmy Pfizer z dnia 18.12.2009 z prośbą o przekazanie aktualnego raportu HTA.
- AW-57 Pismo Pfizer do AOTM z dnia 22.12.2009 – (odpowiedź na pisma z 13.10.2009 i 18.12.2009) z propozycją przekazania analiz HTA z września 2007 roku, bez załączonego raportu HTA.
- AW-58 Pismo AOTM do firmy Pfizer z dnia 08.01.2010 z prośbą o przekazanie aktualnego raportu HTA, nie otrzymanego z pismem od firmy z dnia 22.12.2009.
- AW-59 Pismo Pfizer do AOTM z dnia 15.01.2010 (odpowiedź na pismo z 08.01.2010) z załączoną analizą HTA z września 2007 roku.
- AW-60 Pismo z NFZ do AOTM z dnia 14.01.2010, udostępniające dane dotyczące schizofrenii.
- AW-61 Pismo MZ do AOTM z dnia 08.02.2010, przesyłające dodatkowe dokumenty dotyczące schizofrenii.
- AW-62 Pismo AOTM do MZ z dnia 18.01.2010 informujące o stanie prac nad tematem.
- AW-63 The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements, Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 71–93, 2010.
- AW-64 The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003, Schizophrenia Bulletin, 30(2): 193-217, 2004
- AW-65 Norweska Agencja ds. leków, Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8–2009, Oversikt over systematiske oversikter.
- AW-66 NSW (New South Wales) Clinical Guidelines „For the Care of Persons with Comorbid Mental Illness and Substance Use Disorders in Acute Care Settings”, czerwiec 2009.
- AW-67 Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, maj 2009 Hiszpania
- AW-68 Schizophrenia core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), NICE, marzec 2009.
- AW-69 Antenatal and postnatal mental health, The NICE guideline on clinical management and service guidance 2007.
- AW-70 Early intervention in schizophrenia, The Italian National Guidelines System - National Health Institute's National Guidelines System (SNLG), październik 2007.
- AW-71 Guidelines for the use of atypical antipsychotics in adults, Guidelines for the use of newer generation antipsychotics; Department of Public Health, San Francisco, październik 2006.
- AW-72 WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, part 1: acute treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry 6: 132-191
- AW-73 WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, part 2: long-term treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry 7: 1-40
- AW-74 [http://books.google.pl/books?id=LWC6TcUmAVkC&pg=PA20&lpg=PA20&dq=goff+an+explorator+y+haloperidol&source=bl&ots=7U2sIKpDvi&sig=VahyvRXZnuKnN\\_mOEaa\\_wJU7I-w&hl=pl&ei=naFFS4D-M9SH\\_AbThtCaAg&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=7&ved=0CDcQ6AEwBg#v=onepage&q=goff%20an%20exploratory%20haloperidol&f=false](http://books.google.pl/books?id=LWC6TcUmAVkC&pg=PA20&lpg=PA20&dq=goff+an+explorator+y+haloperidol&source=bl&ots=7U2sIKpDvi&sig=VahyvRXZnuKnN_mOEaa_wJU7I-w&hl=pl&ei=naFFS4D-M9SH_AbThtCaAg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=7&ved=0CDcQ6AEwBg#v=onepage&q=goff%20an%20exploratory%20haloperidol&f=false)
- AW-75 Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005.
- AW-76 Consensus statement on high-dose antipsychotic medication, Royal College of Psychiatrists London, październik 2005.
- AW-77 International clinical practice guidelines for early psychosis, International Early Psychosis Association Writing Group, British Journal of Psychiatry (2005), 187 (suppl . 48), 120–124.
- AW-78 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists: Clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39:1–30.
- AW-79 Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement, Tim J R Lambert and Leon H Chapman, on behalf of the Consensus Working Group, Australia, MJA , Volume 181 Number 10, listopad 2004.
- AW-80 Guideline Watch (september 2009): practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (kwiecień 2004) Lisa Dixon, Diana Perkins, Christine Calmes.
- AW-81 Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, luty 2004.

- AW-82 American Psychiatric Association Reviews and Overviews Physical Health Monitoring of Patients With Schizophrenia, *Am J Psychiatry* 2004; 161:1334–1349.
- AW-83 Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia, czerwiec 2003.
- AW-84 Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care, NICE, grudzień 2002.
- AW-85 Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia, NICE, czerwiec 2002, review maj 2005.
- AW-86 Rekomendacja PBAC, listopad 2006
- AW-87 Rekomendacja Minister for Health and Ageing, kwiecień 2009
- AW-88 Rekomendacja CEDAC (CADTH), lipiec 2008.
- AW-89 PHARMAC, informacja prasowa.
- AW-90 <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx>
- AW-91 <http://www.mzcr.cz/leky.aspx?naz=zeldox>
- AW-92 Zyprazydone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia (Review) Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PSS, Kissling W, Leucht S, 2009.
- AW-93 A Comparison of Ziprasidone and Risperidone in the Long-Term Treatment of Schizophrenia: A 44-Week, Double-Blind, Continuation Study; Donald E Addington i in., *Can J Psychiatry*. 2009;54(1):46–54.
- AW-94 Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial, M. Zink i in., *Journal of Psychopharmacology* 23(3) (2009) 305–314.
- AW-95 Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia, R. McCue, *British Journal of Psychiatry* (2006), 189, 433 – 440. 10.1192/bjp.bp.105.019307.
- AW-96 A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment; Philip D. Harvey i in., *Schizophrenia Research* 105 (2008) 138–143.
- AW-97 Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: The MOZART study; Emilio Sacchetti i in., *Schizophrenia Research* 113 (2009) 112–121.
- AW-98 Six-Month, Blinded, Multicenter Continuation Study of Ziprasidone Versus Olanzapine in Schizophrenia, George M. Simpson i in., *Am J Psychiatry* 2005; 162:1535–1538.
- AW-99 Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study, Dan Zimbroff i in., *International Clinical Psychopharmacology* 2007, 22:363–370.
- AW-100 Neuroleptics: increased mortality in elderly patients, FDA (Prescrire) czerwiec 2005.
- AW-101 Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, Pfizer Polska Sp. z o.o., wrzesień 2007 r.
- AW-102 [www.annals-general-psychiatry.com/content/5/1/3](http://www.annals-general-psychiatry.com/content/5/1/3)
- AW-103 Antipsychotic effects on estimated 10 year coronary heart disease risk in the CATHIE Schizophrenia Study, Gail i in., *Schizophr Res.* 2008 October ; 105(1-3): 175–187.
- AW-104 Rafał Jaeschke, Witamina B6 w leczeniu późnych dyskinez, *Medycyna Praktyczna Psychiatria* 2009/01.