



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 16/5/2010 dnia 1 marca 2010r.  
w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Zeldox  
(ziprasidonum) – w leczeniu schizofrenii” z wykazu świadczeń  
gwarantowanych**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Zeldox (ziprasidonum) – w leczeniu schizofrenii, z wykazu świadczeń gwarantowanych.

**Uzasadnienie stanowiska**

Nie wykazano wyższej skuteczności tego leku względem leków I generacji. Bezpieczeństwo tego leku budzi wątpliwości, gdyż wydłuża on często odstępowanie QT.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8365-93/GB/09) z dnia 21 października 2009

**Problem zdrowotny**

Schizofrenia jest jedną z najcięższych chorób psychicznych charakteryzującą się zaburzeniami myślenia i postrzegania polegającymi na występowaniu urojeń, omamów (tzw. objawy pozytywne) oraz zaburzeniami afektu, emocji, wycofaniem się ze związków społecznych (tzw. Objawy negatywne). Pacjent ma poczucie choroby i często uważa, że wszyscy są przeciwko niemu, a przyjmowane leki jedynie go zatruwają, nie leczą. Przebieg zaburzeń schizofrenicznych może być ciągły lub epizodyczny, z postępującym lub stabilnym obrazem klinicznym lub z okresami remisji. Statystycznie, zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie. Liczbę chorych w Polsce ocenia się na ok. 400 tys. Zapadalność na tę chorobę jest większa u mężczyzn. Pierwsze objawy ujawniają się zwykle w okresie dojrzewania, a więc wtedy, gdy zaczyna się właściwa strukturalizacja osobowości. Schizofrenię najczęściej diagnozuje się u osób między 15 a 30 rokiem życia. U kobiet pierwsze objawy zazwyczaj pojawiają się później niż u mężczyzn (po 18-20 roku życia). Według Krajowego Konsultanta w dziedzinie psychiatrii, w Polsce choruje na schizofrenię ok. 300 tysięcy osób, z tego ok. 150 tysięcy leczą się psychiatrycznie<sup>1,2</sup>.

**Obecna standardowa terapia**

Podstawę leczenia schizofrenii stanowi odpowiednio dobrana farmakoterapia oraz psychoterapia. Do klasycznych neuroleptyków (leków przeciwpsychotycznych) obciążonych poważnymi działaniami niepożądanymi, należą m.in. haloperidol, chlorpromazyna, perazyna, perfenazyna, zyklopipteksol. Drugą grupę leków stanowią neuroleptyki atypowe (II generacji), o złożonym mechanizmie działania, których główną zaletą jest mniejsze natężenie działań niepożądanych: risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, aripiprazol, lecz ich skuteczność przeciwpsychotyczna jest mniej przewidywalna.<sup>1,4,5</sup>



## Proponowana terapia

Zeldox jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, ma duże powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i wyraźnie większe powinowactwo do receptorów serotonergicznym (w porównaniu z dopaminergicznymi) typu 2A (5HT2A). Zyprazydon wykazuje umiarkowane powinowactwo do neuronalnych transporterów serotoniny i noradrenaliny, ma również umiarkowane powinowactwo do receptorów histaminowych typu H1 i receptorów typu alfa 1. 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. W leczeniu podtrzymującym u pacjentów ze schizofrenią należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę; w wielu przypadkach wystarcza dawka 20 mg dwa razy na dobę<sup>3,8</sup>.

## Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała porównanie z preparatami z grupy I (haloperidol, chloropromazyna) oraz z preparatami z grupy II (risperidon, olanzapina, amisulprydu, klozapina). Punktami końcowymi powyższych porównań była zmiana wartości w skalach oceniających główne objawy choroby tj. PANSS (skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych Schizofrenii); CGI-S (skala wrażenia ciężkości stanu klinicznego chorego wg klinicysty); CGI-I (skala poprawy stanu klinicznego chorego wg klinicysty); GAF (Całościowa Ocena Funkcjonowania); BPRS (ocena nasilenia 18 objawów, ocenianych za pomocą 7-stopniowej skali); SANS (Ocena 5 objawów - kliniczna klasyfikacja negatywnych symptomów u pacjenta); MADRS (skala oceny działania leków przeciwdepresyjnych oraz pomiaru zmiany stanu klinicznego chorego. Nie wykazano globalnej wyższości stosowania preparatu Zeldox w porównaniu do leków zarówno I jak i II grupy. Odnotowano zmienności wartości w pojedynczych skalach, które nie były istotne statystycznie, niemniej uzyskano istotną statystycznie redukcję objawów schizofrenii względem wartości wyjściowych. Pozwala to uznać preparat Zeldox jako skuteczny w leczeniu schizofrenii, natomiast skuteczność ta plasuje się na poziomie neuroleptyków zarówno typowych jak i atypowych.

## Bezpieczeństwo stosowania

Najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym, jest skłonność do wydłużenia odcinka QTc w zapisie EKG u chorych stosujących preparat Zeldox (wydłużenie czasu repolaryzacji mięśnia komór serca), co w bezpośredni sposób może prowadzić do wystąpienia groźnych dla życia arytmii komorowych o typie polimorficznego częstoskurczu komorowego (Torsade de pointes) a w konsekwencji do nagłego zgonu sercowego (SCD).

Średni wzrost długości odstępu QTc był istotnie większy w grupie zyprazydonu (+3,2 ms), w grupie haloperidolu odnotowano zmniejszenie tego odstępu o 3,5 ms, różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,3 (p=0,004). Różnicę istotną statystycznie zaobserwowano również dla oceny wydłużenia odstępu QTc (p<0,05), na niekorzyść zyprazydonu w stosunku do olanzapiny (+6,08 ms), w grupie zyprazydonu i +0,52 ms w grupie olanzapiny. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania innych działań niepożądanych w porównaniu do neuroleptyków atypowych, poza mniejszym przyrostem masy ciała w stosunku do olanzapiny. Wykazano rzadsze występowanie działań niepożądanych w stosunku do neuroleptyków typowych, (Zeldox vs Haloperidol)- takich jak akatyzja oraz wzrostu prolaktyny powyżej >110% górnej granicy normy). Szansa wystąpienia akatyzji 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). Odnotowano również częstsze występowanie zaburzeń w oddawaniu moczu, suchości w ustach i zaparcie oraz przyrostu masy ciała występujących częściej w grupie chorych stosujących kwetiapinę (atypowy neuroleptyk)<sup>5,8</sup>.

## Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna została oparta o dane złożone przez podmiot odpowiedzialny w 2007r. oraz o dodatkowe dane uzyskane z NFZ. Rzeczywista kwota refundacji preparatu Zeldox w roku 2009 była

niższa niż zakładano uprzednio tj. ■■■ zł zamiast ■■■ zł, z uwagi na fakt, iż autorzy analizy założyli średnią kwotę refundacji za DDD zyprazydonu wynoszącą ■■■ PLN, natomiast wynosiła ona ■■■ 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<sup>8</sup>.

Mając na względzie brak dowodów na lepszą skuteczność Zeldoxu od innych leków przeciwpsychotycznych i możliwość wystąpienia nie dających się przewidzieć poważnych działań niepożądanych Rada zdecydowała jak na wstępie.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Schizofrenia - leczenie i rehabilitacja, Joanna Meder, przewodnik lekarza
2. Schizofrenia w Polsce „Biała księga”, raport, maj 3/2006
3. Charakterystyka produktu leczniczego Zeldox, 80mg
4. Opinia prof. dr hab. Marka Jaremy, Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, otrzymana dnia 13 stycznia 2010 roku
5. Opinia prof. dr hab. Iwony Kłoszewskiej, Kierownika Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych UM w Łodzi, otrzymana dnia 13 stycznia 2010 roku
6. 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.
7. Pismo zlecające z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PL-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
8. Analiza weryfikacyjna ZELDOX® (ziprasidone) w leczeniu schizofrenii Raport Nr: AOTM-OT-0249