



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 27/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności
zakwalifikowania leku olanzapina (Zolafren®) w leczeniu średnio
nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu
nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów,
u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź
na leczenie olanzapiną, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku olanzapiny (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń, zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.

Uzasadnienie stanowiska

Olanzapina jest skutecznym lekiem stosowanym w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej, o podobnym profilu skuteczności i bezpieczeństwa jak inne atypowe neuroleptyki stosowane w tym wskazaniu, i powinna być refundowana na tych samych zasadach.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8152-11/JM/10) z dn. 15 marca 2010r.

Problem zdrowotny

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe (ChAD), oznaczane kodem F.31 w klasyfikacji ICD-10, obejmują grupę nawracających zaburzeń afektywnych, w których przebiegu występują przeciwstawne zaburzenia nastroju i aktywności: zespoły depresyjne i maniakalne (zaburzenia dwubiegunowe typ I) lub zespoły depresyjne i stany hipomanii (zaburzenia dwubiegunowe typ II).¹ Zaburzenia afektywne są schorzeniami nawracającymi. U ponad 90% chorych po pierwszym epizodzie pojawiają się następne (u połowy w okresie 2 lat od zachorowania pojawia się drugi epizod). Jedynie u 7-10% nawroty nie występują. Około 40% chorych wykazuje przebieg remitujący z długimi okresami remisji, ok. 10%- przebieg chroniczny, u 15 – 20% występuje przebieg naprzemienny, bez okresów remisji. Gdy liczba nawrotów w okresie jednego roku wynosi 4 lub więcej, zaburzenie określa się jako rapid cycling. Nawroty depresji wiążą się z dużym ryzykiem



samobójstwa (przyczyna zgonu 15-25% chorych z tym rozpoznaniem), które jest ponad 50 razy większe niż w populacji ogólnej.¹

Występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej oceniane jest na ok. 0,4-1,5% (typ I – 0,7-1,0%, typ II – ok. 0,5%).¹

Obecna standardowa terapia

W leczeniu manii stosuje się leki z grupy stabilizatorów nastroju pochodne kwasu walproinowego oraz neuroleptyki, głównie atypowe.²

Podstawą profilaktyki nawrotów ChAD są leki stabilizujące nastrój (normotymiki) będące pochodnymi kwasu walproinowego lub sole litu. W razie braku ich skuteczności, można stosować neuroleptyki atypowe, m.in. klozapinę i kwetiapinę.²

Proponowana terapia

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych. W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznych muskarynowych M₁₋₅, histaminowych H₁ oraz receptorów α ₁-adrenergicznych. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznego układu mezolimbicznego, mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowie zaangażowane w czynności motoryczne.³

Olanzapina zarejestrowana jest w leczeniu schizofrenii. Ponadto, olanzapina zarejestrowana jest w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii a także w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów u których uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie w terapii epizodu manii. Wnioskowane wskazania pokrywają się ze wskazaniami rejestracyjnymi w zakresie leczenia ChAD.^{3,4}

Efektywność kliniczna

Badania włączone do analizy efektywności klinicznej charakteryzowały się różnym poziomem wiarygodności i porównywały olanzapinę do pochodnych kwasu walproinowego i soli litu za pomocą powszechnie przyjętych w psychiatrii kwestionariuszy (m.in. YMRS, HAM-D, BPRS). Nie przedstawiono porównań do innych atypowych neuroleptyków zarejestrowanych w leczeniu ChAD. Oceniając odpowiedź na leczenie, remisję epizodów manii oraz prewencję nawrotów ChAD, nie odnaleziono dowodów na przewagę efektywności klinicznej olanzapiny nad walproinianami oraz solami litu.⁴

Przytoczone dane literaturowe potwierdzają podobną efektywność olanzapiny oraz komparatorów w zakresie stabilizacji nastroju, jednocześnie sugerując jej przewagę nad litem w leczeniu epizodów manii – RR 0,59 (95% CI: 0,39-0,89).⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka produktu leczniczego wśród bardzo częstych działań niepożądanych wymienia zwiększenie masy ciała oraz senność, a do częstych: zaburzenia metaboliczne, działanie cholinolityczne oraz zaburzenia neurologiczne w postaci: zawrotów głowy, akatyzzji, parkinsonizmu i dyskinez. Dokument ten podkreśla również, że olanzapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z objawami psychozy lub zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem.

Nie jest zalecana do leczenia tej grupy pacjentów z powodu zwiększonej śmiertelności oraz ryzyka występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych.⁴

Leki z grupy atypowych neuroleptyków, do której należy olanzapina, związane są z podwyższonym ryzykiem zgonu w mechanizmie nagłej śmierci sercowej oraz innych przyczyn pochodzenia sercowo-naczyniowego.⁵

Wszystkie badania RCT oraz długookresowe badania obserwacyjne zwracają uwagę na podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w ChPL.⁴

W prewencji nawrotów ChAD, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy olanzapiną a pochodnymi kwasu walproinowego oraz pomiędzy olanzapiną a litem w występowaniu objawów pozapiramidowych.⁶

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Przedstawiono dwie analizy ekonomiczne przeprowadzone w różnych horyzontach czasowych, oparte na analizie efektywności klinicznej i licznych założeniach. Pierwsza, 10 tygodniowa, dotyczyła leczenia epizodów manii i wskazywała, z perspektywy płatnika publicznego, na dominację olanzapiny nad walproinianami i solami litu. Druga, 5 letnia, dotyczyła prewencji nawrotów ChAD i wskazywała, że olanzapina była strategią skuteczniejszą ale droższą od pochodnych kwasu walproinowego i soli litu: ICUR odpowiednio ok. 135 i 100 tysięcy złotych/QALY z perspektywy płatnika publicznego.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że refundacja olanzapiny we wnioskowanych wskazaniach wiązałyby się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego o 0,6-1,5 miliona złotych w pierwszym i 1,2-6,5 miliona złotych w drugim roku refundacji, zależnie od przyjętego scenariusza.⁴

NICE rekomenduje finansowanie olanzapiny w leczeniu ChAD, przypominając jednocześnie o działaniach niepożądanych związanych z taką terapią.⁷

SMC rekomenduje finansowanie olanzapiny leczeniu ChAD, w postaci produktu leczniczego Zyprexa®, przypominając jednocześnie o działaniach niepożądanych związanych z taką terapią.^{8,9}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz brak udokumentowanej przewagi nad innymi atypowymi neuroleptykami stosowanymi w tym wskazaniu, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne rekomendowanie finansowania preparatu Zolafren® ze środków publicznych, jak to określono na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Pużyński S., „Depresje i zaburzenia afektywne”, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2009
2. Rybakowski J., et al., „Standardy leczenia chorób afektywnych”, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2007, 23, 7-61.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolafren
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. AHRQ, Use of Atypical Antipsychotic Drugs Increases Risk of Sudden Cardiac Death in Adults, 2009.
6. Gentile S., Extrapyramidal Adverse Events Associated With Atypical Antipsychotic Treatment of Bipolar Disorder, J Clin Psychopharmacol 2007;27:35-45.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence, The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, July 2006
8. Scottish Medicines Consortium Olanzapine (Zyprexa) Eli Lilly and Company Ltd (No. 98/04)
9. Scottish Medicines Consortium Olanzapine (Zyprexa) Eli Lilly and Co Ltd (No. 44/03)