



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 25/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku
kwetiapina (Ketilept®) w leczeniu
choroby afektywnej dwubiegunowej,
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje, że w odniesieniu do zasadności zakwalifikowania leku kwetiapina (Ketilept®) w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową jako świadczenia gwarantowanego, ma zastosowanie stanowisko nr 16/9/25/2009 podjęte przez Radę w dniu 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania kwetiapiny (Seroquel®) w leczeniu objawów maniакаlnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Uzasadnienie stanowiska

Ketilept® jest lekiem generycznym i w związku z tym nie różni się istotnie od oryginalnego produktu kwetiapiny, Seroquel®, stąd powinien być refundowany wyłącznie na tych samych zasadach, co Seroquel®.

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 maniакаlne (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 (walproinianu) 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. kłozapinę i kwetiapinę.²

U pacjentów z ChAD istnieje konieczność ostrożnego podawania leków przeciwdepresyjnych ze względu na ryzyko zmiany fazy i indukcji manii, bądź hipomanii, zwłaszcza w przypadku stosowania typowych leków przeciwdepresyjnych.²

Proponowana terapia

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, oddziałującym na szerokie spektrum receptorów. Kwetiapina wykazuje większe powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT₂) w mózgu niż do receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Kwetiapina wykazuje duże powinowactwo do receptora histaminowego (H₁) i adrenergicznego (alfa 1) oraz mniejsze do receptora adrenergicznego (alfa 2). Praktycznie nie ma powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych i muskarynowych.³

Produkt leczniczy Ketilept® jest zarejestrowany w leczeniu schizofrenii oraz w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową, natomiast niniejszy wniosek dotyczył leczenia ChAD.³

Kwetiapina podawana jest doustnie w postaci tabletek. Dawka inicjująca to 100mg, następnie zwiększana o 100-200mg dziennie, do dawki docelowej 400-800mg, w zależności od efektywności klinicznej i tolerancji leczenia.³

Efektywność kliniczna

Przedstawiono przegląd systematyczny badań klinicznych porównujących kwetiapinę w monoterapii lub terapii skojarzonej do placebo lub aktywnego komparatora (soli litu lub pochodnych kwasu walproinowego), nie przedstawiono natomiast badań, bezpośrednio porównujących kwetiapinę do innych atypowych neuroleptyków, stosowanych w tym wskazaniu. Wyniki badań wyrażono za pomocą skal stosowanych standardowo w ocenie pacjentów z ChAD, m.in. YMRS, MADRS, PANSS, GAS, CGI.⁴

W porównaniu do placebo, kwetiapina okazała się istotnie skuteczniejsza w leczeniu manii oraz depresji w przebiegu ChAD.⁴

Dodanie kwetiapiny do soli litu lub walproinianu poprawiało wyniki leczenia manii.⁴

Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami analiz innych rekomendowanych wcześniej preparatów kwetiapiny.

Przedstawiono również wyniki badań dotyczących stosowania kwetiapiny jako stabilizatora nastroju. Wyniki te przedstawiono jednakże w postaci doniesień konferencyjnych a aktualna ChPL zawiera zapis o braku dowodów na efektywność kliniczną kwetiapiny w tym wskazaniu.^{3,4}

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, wymienianymi przez ChPL produktu leczniczego Ketilept® były: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łagodne osłabienie, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i przyrost masy ciała.³ Analiza bezpieczeństwa potwierdziła wyższe ryzyko wystąpienia wymienionych działań niepożądanych kwetiapiny w porównaniu do placebo, ale jednocześnie nie wskazywała na zwiększenie się ogólnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowania terapii skojarzonych z walproinianami lub litem. Obserwacja ta nie dotyczyła ryzyka istotnego wzrostu masy ciała, które było wyższe w grupie leczonej kwetiapiną – RR 3,34 (95%CI: 2,02-5,52).⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, będąca zaadaptowanym modelem angielskim, dotyczyła stosowania kwetiapiny jako stabilizatora nastroju, czyli tylko w jednym wnioskowanym wskazaniu, nie przewidzianym ChPL. Zarówno w porównaniu do placebo jak i do aktywnych komparatorów (walproinian i lit), kwetiapina charakteryzowała się wskaźnikiem ICUR na poziomie 20-22 tysięcy złotych/QALY.⁴

Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wykazały, że refundacja kwetiapiny we wnioskowanych wskazaniach wiązałaby się z zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok. 50tys złotych w pierwszym, 110tys w drugim i 180tys złotych w trzecim roku refundacji.⁴ Są to liczby zdecydowanie niższe niż wyniki analiz innych rekomendowanych wcześniej produktów leczniczych kwetiapiny.

Brytyjski NICE rekomenduje stosowanie kwetiapiny w leczeniu manii w przebiegu ChAD.⁵

Szkockie SMC, w stanowisku dotyczącym produktu leczniczego Seroquel®, rekomenduje finansowanie kwetiapiny w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym epizodów manii.⁶

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty a także to, że Ketilept® jest generykiem produktu Seroquel®, rekomendowanym wcześniej produktem leczniczym zawierającym kwetiapinę, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne rekomendowanie finansowania produktu leczniczego Ketilept® ze środków publicznych na tych samych zasadach na których rekomendowano Seroquel®.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa za zasadne dołączanie do dokumentacji składanej przez Wnioskodawców wyników badań biorównoważności w przypadku wnioskowania o finansowanie ze środków publicznych leków generycznych.

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 Ketilept
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. NICE CG 38. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. July 2006
6. Scottish Medicines Consortium, Quetiapine (Seroquel), No. 104/04 July 2004