



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej**

**nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010r.**

**w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (ZypAdhera®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku ZypAdhera® (olanzapina) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego.

**Uzasadnienie stanowiska**

Forma domięśniowa olanzapiny, uznanego i skutecznego leku przeciwpsychotycznego, nie ustępuje formie doustnej w zakresie efektywności klinicznej, posiada zadowalający profil bezpieczeństwa oraz jest wygodniejsza w stosowaniu u niektórych pacjentów, stąd powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednocześnie Rada uważa, że obecny koszt terapii preparatem ZypAdhera® jest zbyt wysoki i zaleca jego obniżenie do poziomu kosztu stosowania formy doustnej.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8152-24/JM/10) z dnia 12 lipca 2010r.

**Problem zdrowotny**

Schizofrenia (kod ICD-10: F20) jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości. Zaburzenia schizofreniczne cechują się charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i spostrzegania oraz niedostosowanym i splotnym 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. Schizofrenia charakteryzuje się 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.<sup>1</sup>

Współpraca pacjenta z lekarzem (ang. compliance, adherence) definiowana jest jako stopień, w którym zachowanie pacjenta jest zgodne z medycznym lub zdrowotnym zaleceniem lekarza. Brak współpracy pacjenta w leczeniu prowadzi do wielu klinicznych i społecznych konsekwencji – nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego.<sup>2</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu, jest jednym z najlepszych sposobów prowadzenia leczenia przeciwpsychotycznego, przede wszystkim schizofrenii, w przypadkach chorych, którzy nie współpracują w leczeniu albo współpracują w sposób niesatysfakcjonujący. W Polsce, w postaci preparatów o przedłużonym działaniu, stosuje się leki II generacji : flupentiksol, haloperidol, perfenazyna oraz risperidon, będący jedynym dostępnym lekiem II generacji w formie o przedłużonym działaniu.<sup>3</sup>

### **Proponowana terapia**

Preparat ZypAdhera® zawiera jednowodny embonian olanzapiny w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.<sup>4</sup>

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; cholinergicznym receptorów muskarynowych M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub>; α<sub>1</sub> adrenergicznych i histaminowych receptorów H<sub>1</sub>.<sup>4</sup>

Preparat ZypAdhera® zarejestrowany jest w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. W stosunku do rejestracyjnego, wnioskowane wskazanie było zawężone do przypadków nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.<sup>4,5</sup>

Preparat ZypAdhera® podaje się w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, w mięsień pośladkowy. Po każdym wstrzyknięciu pacjenta należy obserwować przez co najmniej 3 godziny w celu identyfikacji potencjalnych objawów zespołu poiniekcyjnego olanzapiny. Pacjentów należy leczyć początkowo doustną postacią olanzapiny, aby określić tolerancję i reakcję na leczenie.<sup>4</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej obejmowała badanie RCT porównujące efektywność kliniczną olanzapiny doustnej i domięśniowej stosowanej w terapii podtrzymującej oraz porównanie pośrednie pomiędzy olanzapiną a risperidonem (oba w postaci preparatów o przedłużonym działaniu) w leczeniu fazy ostrej schizofrenii – czyli we wskazaniu nie objętym wnioskiem. Brak badań porównujących bezpośrednio olanzapinę i risperidon w postaci preparatów o przedłużonym działaniu. Wyniki badań były wyrażone za pomocą skal nasilenia objawów stosowanych w psychiatrii (PANSS, BPRS, CGI).<sup>5</sup>

W badaniu RCT, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej obu preparatów olanzapiny.<sup>5</sup>

W porównaniu pośrednim, nie wykazano klinicznie istotnych różnic pomiędzy efektywnością kliniczną olanzapiny i risperidonu w postaci preparatów o przedłużonym działaniu.<sup>5</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL, olanzapina o przedłużonym działaniu powoduje standardowe dla tej substancji działania niepożądane: zwiększenie masy ciała i zaburzenia gospodarki lipidowej, bezsenność, łagodne objawy cholinergiczne.<sup>4</sup>

Charakterystyczny dla preparatu domięśniowego olanzapiny jest „zespół poiniekcyjny”, który może wystąpić u ok. 2% pacjentów. Zwykle objawia się stanem majaczeniowym o różnym nasileniu. Ponadto, obserwowano: objawy pozapiramidowe, zaburzenia mowy, ataksję, agresję, zawroty głowy, osłabienie, nadciśnienie i drgawki. W większości przypadków, pierwsze objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z tym zdarzeniem wystąpiły w ciągu godziny po wstrzyknięciu i we wszystkich przypadkach zgłaszano całkowite ustąpienie objawów w ciągu 24-72 godzin po wstrzyknięciu.<sup>4</sup>

W porównaniu pośrednim, nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy olanzapiną a risperidonem, poza mniejszym ryzykiem wystąpienia zaparcia.<sup>5</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna, przeprowadzona w postaci analizy minimalizacji kosztów, wykazała wyższy roczny koszt stosowania olanzapiny o przedłużonym uwalnianiu nad risperidonem o ok. [REDACTED] złotych z perspektywy płatnika publicznego, ale niższy o ok. [REDACTED] złote z perspektywy pacjenta. Wynik analizy zależał głównie od dawkowania obu leków.<sup>5</sup>

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie preparatu ZypAdhera® na zasadach zaproponowanych przez Producenta, zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 3,4; 4,6 i 5,9 mln złotych w kolejnych latach refundacji.<sup>5</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne finansowanie produktu leczniczego ZypAdhera® we wnioskowanym wskazaniu, w ramach wykazu leków refundowanych.

### **Piśmiennictwo:**

1. Meder J., Schizofrenia- leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza
2. Marmułowska-Michałowska, i in., „Brak współpracy w leczeniu u chorych na schizofrenię paranoidalną i zaburzenia schizoafektywne – analiza porównawcza
3. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego ZypAdhera
5. Materiały dostarczone przez Producenta