



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

ABILIFY (Arypiprazol) w leczeniu schizofrenii
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0240

Warszawa, listopad 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

- [REDACTED], otrzymana dnia 13.01.2010r.
- [REDACTED], otrzymana dnia 25.01.2010r.
- [REDACTED], otrzymana dnia 13.01.2010r.

Zastosowane skróty:

ARYP – arypiprazol

RIS – risperidon

OLZ – olanzapina

ChNS – choroba niedokrwienna serca

EPS- (ang. extrapyramidal symptoms) objawy pozapiramidowe

FGA- (ang. first generation antipsychotics) leki przeciwpsychotyczne I generacji

SGA- (ang. secong generation antipsychotics) leki przeciwpsychotyczne II generacji

LOCF – (ang. last observation carried forward) metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1. Interwencje	13
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	13
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	13
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	13
2.3.2. Komparatory	14
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	14
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	14
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	15
3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	16
3.1. Opinie ekspertów	16
3.2. Opinia Prezesa NFZ	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
4.1. Rekomendacje kliniczne	18
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	22
5. Finansowanie ze środków publicznych	24
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	24
6. Wskazanie dowodów naukowych	25
6.1. Analiza kliniczna	25
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	25
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	26
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	27
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	27

6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	27
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje	32
6.1.3.1.3.	Informacje z raportu	32
6.1.3.1.4.	Inne odnalezione informacje	37
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	38
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	38
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	41
6.2.3.	Analiza ekonomiczna.....	42
6.2.4.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	42
6.2.4.1.	Informacje z raportu	42
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	44
6.3.1.	Metodologia oceny	44
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	45
6.3.3.1.	Informacje z raportu	45
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	46
7.	Podsumowanie	48
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	48
8.	Załączniki	51

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2009.09.01 MZ-PLE-460-8365-61/GB/09
2009.10.21 MZ-PLE-460-8365-93/GB/09

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) Nie dotyczy

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Abilify (aripiprazolum) we wskazaniu schizofrenia

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- 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

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

aripiprazole (Abilify®)

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

schizofrenia

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Bristol- Myers Squibb Polska Sp z o.o./

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road

Uxbridge- Middlesex UB8 1HU

Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:**1. Chlorpromazyne**

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

3. Flupentiksol (Flupentixolum)

- Fluanxol, Fluanxol Depot / H.LUNDBECK A/S, DANIA

4. Lewomepromazyne

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

5. Perazyne (Perazinum)

- Peragal, Peragal (Perazyne) (Perazinum)/ FSP GALENA, POLSKA
- Perazin /HASCO-LEK PPF, POLSKA
- Pernazinum / LABOR F.CH.S.P., POLSKA

6. Perfenazyne

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

7. Zuklopentiksol

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

8. Amisulpryd (Amisulpridum)

- Alzin / FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
- Amisan / PRO.MED.CS PRAHA A.S., CZECHY
- Amisulpride Teva / TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
- Solian (Amisulpridum)/ SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA

9. Olanzapina (Olanzapinum)

- Lanzapin (Olanzapin Nuclaus) / BIOGENED S.A., POLSKA
- Olanzafloc / HEXAL AG, NIEMCY
- Olanzamin / MIBE GMBH ARZNEIMITTEL, NIEMCY/ SUN-FARM SP. Z O.O., POLSKA
- Olanzapin – ratiopharm / RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
- Olanzapin Actavis / ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- Olanzapin PLIVA / PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA
- Olanzapina Invent Farma / INVENT FARMA S.L., HISZPANIA
- Olanzapina Jacobsen / JACOBSEN PHARMA A/S, DANIA
- Olanzapina Nyzol / LABORATOIRES LESVI S.L., HISZPANIA
- Olanzapine Mylan / GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
- Olanzapine Neopharma / NEOPHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA
- Olanzapine Teva / TEVA PHARMA. BV, HOLANDIA
- Olanzin / ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- Olanzomer (Olanzapina Niolib) / UNIA ZAKŁ.FARMACEUTYCZNE, POLSKA
- Olazax / GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
- Olzapin / LEK-AM SP. Z O.O. P.F., POLSKA
- Olzin / EGIS PHARMACEUTICALIS PLC, WĘGRY
- Parnassan / GRODZISKIE ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLFA SP. Z O.O., POLSKA
- Olanzapine Adamed; Ranofren / ADAMED SP.Z.O.O. LAB.FARM.M.ADAMOWICZ, POLSKA
- Sanza / SYNTHON B.V., HOLANDIA
- Synza / +PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
- Trylan ODT / MEDIS EHF, ISLANDIA
- Zalasta / KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
- Zopilux / SANDOZ GMBH, AUSTRIA
- Zolaxa / ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA
- Zypadhera, Zyprexa, Zyprexa Velotab / ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA
- Zyprexa / ELI LILLY AND COMPANY LTD, WIELKA BRYTANIA

10. Risperidon (Risperidonum)

- Apo-Risperid / APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
- Disaperid / ŁÓDZKIE PRZED.FARM. POLON SP. Z O.O., POLSKA
- Doresol 1, Doresol 2, Doresol 3, Doresol 4, Doresol 6 / JELFA S.A. P.F., POLSKA

-
- Galperinon / FSP GALENA, POLSKA
 - Lioxam 1mg, 2mg, 3mg, 4mg /GRUNENTHAL POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
 - Mepharis 1, 2,3 ,4 /MEPHA LDA, PORTUGALIA
 - Mepharis S 0,5, Mepharis S 1, Mepharis S 2 / NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
 - Nodir /POLFARMEX S.A., POLSKA
 - Orizon / ORION CORPORATION, FINLANDIA
 - Ranperidon / RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
 - Ridonex / GEDEON RICHTER PLC., WĘGRY
 - Rileptid 1, Rileptid 2, Rileptid 3, Rileptid 4 / EGIS PHARMACEUTICALS LTD., WĘGRY
 - Rinter / INGERS INDUSTRIAL SOLUTIONS S.R.O., CZECHY/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
 - Risnia -1, Risnia -2, Risnia -3, Risnia -4 / CIPLA LTD., INDIE
 - Rispen 1, 2, 3, 4 / ZENTIVA A.S. PRAHA, CZECHY
 - Risperat / SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - Risperatio 1, 2, 3, 4 / RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
 - Risperatio Oro / NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
 - Risperidon AURUS (Rispefar) / QUISISANA PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
 - Risperidon Medochemie / MEDOCHEMIE LTD, CYPR
 - Risperidon Specifar / SPECIFAR PHARMACEUTICALS S.A., GRECJA
 - Risperidon TAD / TAD PHARMA GMBH, NIEMCY
 - Risperidon Vipharm / VIPHARM S.A., POLSKA
 - Risperidone -1A / 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 / LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O. , POLSKA
 - Risperidone Hexal 0,25, Risperidone Hexal 6 / HEXAL AG, NIEMCY
 - Risperidone-Arrow 1, 2, 3, 4, 6 /ARROW GENERICS LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - Risperiwin (Rispewin 1 mg, 2mg, 3mg, 4mg) / WINTHROP MEDICAMENTS, FRANCJA
 - Risperon / LEK-AM SP. Z O.O. P.F., POLSKA
 - Rispimed 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg / REGIOMEDICA GMBH, NIEMCY
 - Risprofren / BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
 - Rispolept, Rispolept Consta / JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
 - Rispolept Quicklet / JANSSEN FARMACEUTICI S.P.A, WŁOCHY; JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
 - Rispolux 0,25, Rispolux 1 mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg / SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - Risset 1, 2, 3, 4 / PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA; FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
 - Ryspolit / ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA
 - Speridan 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg / ACTAVIS HF., ISLANDIA
 - Stadarisp, Stadarisp 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 / STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
 - Symperid / SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
 - Torendo 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, Torendo Q-Tab 0,5 / NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
 - Torendo Q-Tab 0,5, Torendo Q-Tab 1 mg, Torendo Q-Tab 2 mg / KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
 - -Zipetid / ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
12. **Zyprazydon** (Ziprasidonum)
- Zeldox / PFIZER POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
 - Zypsila / KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
13. **Klozapina** (Clozapinum)
- -ClozaLek 100, 200, 25, 50 / LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA
 - Clozapine 25 Hexal, Clozapine 50 Hexal, Clozapine 100 Hexal / HEXAL AG, NIEMCY
 - Clozapine 25, 50 /KUTNOWSKIE Z.F. "POLFA" S.A., POLSKA
 - Klozapol /ANPHARM S.A. WARSZAWA, POLSKA
 - Leponex / NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SZWAJCARIA
14. **Flufenazyna** (Fluphenazinum)
- Mirenil / JELFA S.A. P.F., POLSKA
15. **Sertindol** (Sertindolum)
- Serdolect (Sertindolum)/H.LUNDBECK A/S, DANIA

Źródło: Biuletyn informacji o lekach, strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <http://www.mzios.gov.pl/>

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – arypiprazol (Abilify) we wskazaniu schizofrenia, na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-61/GB/09) oraz z dnia 21 października 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-93/GB/09).

We wnioskowanym wskazaniu Rada Konsultacyjna wydała dotychczas 6 stanowisk/rekomendacji.

Tabela 1. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących leków przeciwpsychotycznych we wskazaniu schizofrenia (<http://aotm.gov.pl/>).

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Preparat	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.	olanzapina (ZypAdhera®)	RK uznała 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. 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 RK uważa, że obecny koszt terapii preparatem ZypAdhera jest zbyt wysoki i zaleca jego obniżenie do poziomu kosztu stosowania formy doustnej.
Stanowisko nr 16/5/2010 z dnia 1 marca 2010r.	zyprazydon (Zeldox)	RK uznała za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Zeldox (ziprasidonum) – w leczeniu schizofrenii, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Nie wykazano wyższej skuteczności tego leku względem leków I generacji. Bezpieczeństwo tego leku budzi wątpliwości, gdyż wydłuża on często odstęp QT.
Stanowisko nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009r.	paliperidon (Invega®)	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych paliperidonu (Invega®) w leczeniu schizofrenii, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów risperidonu. Paliperidon wykazuje efektywność kliniczną, podobną do innych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Przewagą paliperidonu jest możliwość podawania leku raz na dobę, co może poprawiać stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Dotychczas nie ma danych potwierdzających ten efekt lub jego wpływ na skuteczność leczenia schizofrenii. Ponieważ można przypuszczać, że paliperidon, który jest aktywnym metabolitem risperidonu, zastąpi w praktyce risperidon, celowe jest finansowanie paliperidonu ze środków publicznych na takich samych zasadach jak risperidonu.
Uchwała nr 04/2007 z dnia 6 września 2007r.	sertindol (Serdolect®)	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leczenia schizofrenii sertindolem (Serdolectem) na poziomie finansowania klasycznych neuroleptyków takich jak np. haloperidol. Z przeanalizowanych opracowań oraz przeglądu systematycznego Cochrane wynika zbliżona skuteczność haloperidolu i sertindolu w leczeniu schizofrenii. Pod względem działań ubocznych jedne częściej występują przy stosowaniu haloperidolu, inne częściej gdy leczenie prowadzi się sertindolem. Rada uznała, iż istnieją podstawy dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania leczenia schizofrenii sertindolem. Dostępne dane nie przesądzają o jednoznacznej wyższości sertindolu nad haloperidolem i dlatego zdaniem Rady oba leki powinny być objęte wspólnym limitem refundacyjnym.

Uchwała nr 03/2007 z dnia 6 września 2007r.	kwetiapina (Ketrelem®)	RK nie rekomenduje finansowania z środków publicznych leczenia schizofrenii kwetiapiną (Ketrelem). Z uwagi na dużą niezgodność opracowania przedstawionego przez wnioskodawcę z wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych Rada uznała, iż zawarte w opracowaniu dane nie prezentują wystarczającego poziomu wiarygodności, a przez to nie mogą stanowić podstawy dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii.
Uchwała nr 02/2007 z dnia 6 września 2007r.	zyprazydon (Zeldox®)	RK nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii zyprazydonem (Zeldoxem). Z uwagi na wysoki poziom niezgodności analizy klinicznej i ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę z wytycznymi AOTM przeprowadzenia oceny technologii medycznych Rada uznała, iż dostarczone dane prezentują nieakceptowalnie niski poziom wiarygodności i brak jest przesłanek dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii.

Preparat arypiprazol (Abilify®) podlegał ocenie również we wskazaniu: leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej: **Stanowisko nr 29/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r.**

Rekomendacja i uzasadnienie:

Rada Konsultacyjna **rekomenduje finansowanie** ze środków publicznych arypiprazolu (Abilify®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych, z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.

Arypiprazol ma udowodnione działanie stabilizujące nastrój i wpływa głównie na fazę maniacką choroby afektywnej dwubiegunowej. Jego skuteczność w leczeniu zaostrzeń choroby afektywnej dwubiegunowej nie różni się od skuteczności soli litu ani innych atypowych neuroleptyków stosowanych w tym wskazaniu. Terapia arypiprazolem jest dużo bardziej kosztowna, co nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej ani w profilu bezpieczeństwa tego leku.

Źródło: AW-1,2

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 ogólności 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 maniackalne, 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.

Źródło: AW-3 oraz www.portalmed.pl

Początek choroby najczęściej występuje wcześniej, w okresie młodzieńczym, kiedy młodzi ludzie tworzą podstawy swojego życia. Badania światowe dowiodły, że mężczyźni chorują wcześniej, w wieku 17–30 lat, a kobiety w wieku 20–40 lat. Przyczyny choroby nie są do końca znane, wśród teorii mówiących o przypuszczalnych jej przyczynach 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. Źródło: AW-3

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 % pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Źródło: AW-4

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. Źródło: AW-3,4

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. Źródło: AW-5

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. Źródło: AW-5

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-3

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Schizofrenia jest bardzo ciężką chorobą psychiczną powodującą przewlekłe cierpienie, upośledzenie jakości życia oraz ograniczenie lub nawet zniesienie zdolności do pracy. Chorzy na schizofrenię umierają 20–30 lat wcześniej niż osoby z populacji ogólnej, najczęściej z powodu powikłań ze strony układu krążenia lub samobójstw. Aby temu zapobiec konieczne jest systematyczne leczenie antypsychotyczne za pomocą leków najlepiej dobranych do stanu somatycznego pacjenta. AW-6

Przewlekła choroba. AW-7

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-5

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, Kod ATC: N05AX12

Uważa się, że skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5HT1a oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5HT2a. Antagonistyczne właściwości arypiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* arypiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT2c i 5HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Arypiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu. Arypiprazol w dawkach od 0,5 do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ¹¹C, ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Dawkowanie

Dorośli: zalecana dawka początkowa: 10 lub 15 mg/dobę z dawką podtrzymującą 15 mg/dobę, niezależnie od posiłków. Preparat jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg/dobę. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 30 mg.

Młodzież w wieku 15 lat i starsza: zalecana dawka preparatu to 10 mg/dobę, niezależnie od posiłków. Leczenie powinno być rozpoczęte od dawki 2 mg (stosując 1 mg/ml roztwór doustny) przez 2 dni, stopniowo zwiększanej do 5 mg przez kolejne 2 dni, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej wynoszącej 10 mg. W przypadkach gdzie zwiększenie dawki jest właściwe, kolejne zwiększone dawki należy podawać, zwiększając jednorazowo o 5 mg, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 30 mg. Preparat nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 15 lat, z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z niewydolnością wątroby o nasileniu lekkim do umiarkowanego. Nie ma wystarczających danych do ustalenia dawkowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek: nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku: skuteczność preparatu w leczeniu schizofrenii i w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I nie została zbadana u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jednak z powodu większej wrażliwości tych pacjentów, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, jeśli pozwalają na to okoliczności kliniczne.

Dostosowanie dawki z powodu interakcji: Dawkę arypiprazolu należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania środka o silnym działaniu hamującym w stosunku do cytochromu CYP3A4 lub CYP2D6. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6 należy ponownie zwiększyć dawkę arypiprazolu.

Dawkę arypiprazolu należy zwiększyć w przypadku równoczesnego podawania leków silnie indukujących CYP3A4. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, dawkę arypiprazolu należy ponownie zmniejszyć do zalecanej.

Źródło: AW-8

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Właściwe dobranie leków pozwoli na optymalizację leczenia chorych na schizofrenię powodującą poprawę ich stanu psychicznego i jakości życia, a jednocześnie zapobieganie powikłaniom somatycznym, co może zapobiec ich przedwczesnemu zgonowi. AW-6

Wnioskowana technologia – ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia. AW-7

Wnioskowana technologia medyczna przyczynia się do poprawy stanu chorego, jego jakości życia i jednocześnie wpływa na długość tego życia. AW-5

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Świadczenia alternatywne zostały opisane w punkcie 2.3.2 niniejszego raportu.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

200 000 osób z rozpoznaniem schizofrenii w Polsce wymaga leczenia farmakologicznego (oszacowanie własne). „Ponieważ lek stosowany będzie tylko u chorych, u których wystąpią istotne objawy uboczne przy dotychczasowym leczeniu można przyjąć, że populacja leczona nie będzie większa niż 5-10 % wszystkich pacjentów”. AW-6

W 2005 roku leczono w poradniach zdrowia psychicznego ok. 130 tys. chorych z rozpoznaniem schizofrenii, w tym około 15 tys. pierwszorazowych. AW-7

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-5

Według danych NFZ

. AW-9, 10

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/04/276/001-005.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 czerwca 2004.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 czerwca 2009.

Źródło: AW-8

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Abilify jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej.

Abilify jest wskazany w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniакаlnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniакаlne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem.

Źródło: AW-8

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Schizofrenia. Źródło: AW-1,2



2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Schizofrenia – AW-6

Schizofrenia, depresja nawracająca, choroba afektywna dwubiegunowa. AW-7

„Schizofrenia: typ paranoidalny, typ hebefreniczny, typ katatoniczny, typ niezróżnicowany, depresja poschizofreniczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, inne postacie schizofrenii”. AW-5

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

- Pismo MZ do AOTM z dnia 01.09.2009r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09) zlecające przygotowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do technologii lekowej Abilify (arypiprazol) we wskazaniu schizofrenia.
- Pismo AOTM do Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 12.10.2009r. z prośbą o przekazanie raportu HTA dla preparatu Abilify we wskazaniu schizofrenia.
- Pismo MZ do AOTM z dnia 21.10.2009r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09) modyfikujące zlecenie przekazane pismem znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 z dnia 01.09.2009r. – prośba o przygotowanie rekomendacji prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31e ust.1 oraz art. 31 f ust.5 oraz art. 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.
- 
- Pismo MZ do AOTM z dnia 23.10.2009r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-94/GB/09) przekazujące dodatkowe dokumenty dotyczące preparatu Abilify.


- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 14.12.2009r. do AOTM w odpowiedzi na pismo AOTM z dnia 25.11.2009r. (pismo znak: AOTM/970/OT/0764/219/09/LB) informujące o możliwym terminie dostarczenia analiz (kwiecień 2010r.).
- o Pismo AOTM do Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 22.12.2009r. (pismo znak: AOTM/1297/OT/0764/246/09/LB w odpowiedzi na pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 14.12.2009r.) informujące o możliwości uwzględnienia analiz dotyczących preparatu Abilify w przypadku ich przekazania nie później niż w kwietniu 2010r.
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 30.04.2010r. do AOTM nawiązujące do pisma Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 14.12.2009r. oraz ██████████, informujące o możliwym terminie przekazania analiz HTA (maj 2010r.).
- o Pismo AOTM do Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 10.05.2010r (pismo znak: AOTM/1707/OT/0764/299/LB) z informacją o nieuwzględnieniu analiz HTA w procesie wydawania rekomendacji w przypadku przekazania ich w terminie późniejszym niż maj 2010r.
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 31.05.2010r. do AOTM przekazujące niepełne analizy HTA.
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 07.06.2010r. do AOTM informujące o możliwym terminie przesłania części analizy ekonomicznej (w ślad za pismem z dnia 31.05.2010r.).
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 30.06.2010r. do AOTM przekazujące część analizy ekonomicznej (uzupełnienie analiz, w ślad za pismami z dnia 31.05.2010r i 07.06.2010r.).
- o Pismo AOTM do Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 06.07.2010r. (pismo znak: AOTM/2453/OT/0764/838/10/AM) z prośbą o przekazanie pełnych tekstów publikacji uwzględnionych w analizach HTA.
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 16.07.2010r. do AOTM przekazujące pełne teksty włączonych do analiz HTA publikacji i informujące o możliwym terminie przekazania informacji dotyczących dostarczenia elektronicznych wersji modeli wykorzystanych w analizach.
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 05.08.2010r. do AOTM przekazujące elektroniczne wersje modeli wykorzystanych w analizach HTA (w ślad za pismem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. do AOTM z dnia 16.07.2010r.).
- o Pismo Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. z dnia 09.08.2010r. do AOTM przesyłające dodatkową publikację nieuwzględnioną w analizach HTA (w nawiązaniu do ██████████ w dniu 05.08.2010r.)

Źródło: AW-1,2,11

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

„Leki przeciwpsychotyczne typowe i atypowe.” AW-6

Arypiprazol, amisulprid, sertindol, ziprasidon. AW-7

„Obecnie w leczeniu farmakologicznym schizofrenii stosuje się leki przeciwpsychotyczne I generacji (klasyczne: chloropromazyna, haloperidol, flupentiksol, lewopromazyna, perazyna, perfenazyna, zuklopentiksol) oraz leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, arypiprazol, olanzapina, risperidon, sertindol, ziprasidon). AW-5

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

„Arypiprazol jest jedynym lekiem przeciwpsychotycznym, będącym częściowym agonistą receptora dopaminergicznego D2, co warunkuje jego specyficzne działanie kliniczne w schizofrenii.” AW-6

Patrz punkt 2.3.2.1. AW-7

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-5

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Typowe leki neuroleptyczne” AW-6

Neuroleptyki klasyczne, których jest na rynku coraz mniej. Systematycznie przestają być dostępne, np. flufenazyne, stelazyne, fenactil. AW-7

„Chloropromazyne i haloperidol są najtańszymi lekami przeciwpsychotycznymi, ale nie można ich porównać z wnioskowanymi technologiami”. AW-5

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Za najbardziej skuteczne w leczeniu schizofrenii uważa się amisulpryd, olanzapinę, risperidon i klozapinę. Arypiprazol byłby stosowany tylko u pacjentów, u których w trakcie stosowania w/w leków wystąpiłyby istotne objawy niepożądane.” AW-6

Aktualnie stosowane: arypiprazol, kwetiapina, risperidon, amisulpryd, zyprazydon, sertindol, olanzapina. AW-7

„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-5

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Obecnie opracowywane są uaktualnione rekomendacje dla leczenia schizofrenii”, patrz punkt 2.3.2.4. AW-6

„Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien wynikać z oceny stanu psychicznego chorego, jego stanu somatycznego, uwzględniać profil działań niepożądanych leku w kontekście zdrowia konkretnego pacjenta”. AW-7

„We wszystkich standardach leczenia farmakologicznego schizofrenii, w tym także polskich, leki przeciwpsychotyczne II generacji (a więc takie, do których należą wnioskowane technologie medyczne) są wskazywane jako leki pierwszego wyboru w pierwszym epizodzie schizofrenii i u ludzi młodych, oraz na równi z lekami klasycznymi w pozostałych grupach chorych. Dla chorych opornych na leczenie, leki przeciwpsychotyczne II generacji (a więc takie, do których należą wnioskowane technologie medyczne) są wskazywane jako leki pierwszego wyboru”. AW-5

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Patrz punkt 2.

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów

Argumenty przemawiające za tym, że technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

Lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, użyteczny w leczeniu schizofrenii. Dobry profil objawów ubocznych – nie powoduje zwiększenia stężenia prolaktyny (a nawet poziom ten może obniżyć), przyrostu wagi, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej ani istotnych objawów pozapiramidowych. AW-6

„Arypiprazol – jeden z podstawowych atypowych leków przeciwpsychotycznych, o unikalnym mechanizmie działania, korzystnym profilu działań niepożądanych. Stwarza możliwości terapeutyczne u chorych obciążonych chorobami somatycznymi, powikłaniami wynikającymi z poprzednich kuracji” AW-7

„Abilify (arypiprazol): lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, różniący się w działaniu farmakologicznym od pozostałych leków II generacji (tzw. częściowy agonista receptorów D2 i 5HT1A oraz antagonist 5HT2) dzięki czemu ma działanie antypsychotyczne oraz aktywizujące. Wskazany u chorych z dominującym spowolnieniem psychoruchowym, wycofanych społecznie, mało aktywnych. Są to unikalne właściwości działania klinicznego, które nie mogą być zastąpione przez inne leki.” AW-5

Argumenty przemawiające za tym, że technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Leki przeciwpsychotyczne typowe i inne leki drugiej generacji są refundowane dla chorych na schizofrenię. AW-6

„Brak argumentów uzasadniających niefinansowanie” AW-7

Nie znam argumentów przemawiających za nie finansowaniem tych technologii medycznych. AW-5

Stanowisko własne eksperta:

Powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi skuteczną alternatywę dla chorych na schizofrenię, u których w trakcie leczenia neuroleptykami typowymi i atypowymi występują objawy niepożądane. AW-6

Powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii. „Stosowanie przeciwpsychotycznych leków 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-7

„Abilify (arypiprazol) powinien być finansowany ze względu na unikalny profil działania klinicznego”. AW-5

3.2. Opinia Prezesa NFZ

Tabela 2. Wydatki rzeczywiste poniesione przez NFZ na refundację preparatu Abilify i wszystkie leki z grupy ATC N05 w latach 2007-04.2010.

Rok	Liczba pacjentów ogółem (schizofrenia)	Liczba opakowań (Abilify)	Kwota refundacji Abilify [PLN]	Liczba opakowań ogółem leki z grupy ATC N05 [PLN]	Kwota refundacji leków z grupy ATC N05 [PLN]
2007	██████	██████	██████	██████	██████
2008	██████	██████	██████	██████	██████
2009	██████	██████	██████	██████	██████
2010 do kwietnia	██████	██████	██████	██████	██████

Źródło: AW-9,10

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Standardy farmakoterapii schizofrenii wydane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006r.) zakładają, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii lekiem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji: risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, zyprazydon, **arypiprazol** (wytyczne podają leki, które są na dzień powstania wytycznych dostępne w Polsce) 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 dwóch próbach stosowania leku II generacji zaleca się podanie leku klasycznego. W przypadku ponownego niepowodzenia terapeutycznego zaleca się terapię klozapiną. 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 zastosowane 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). 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. *Źródło: AW-12*

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 szansę 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. *Źródło: AW-13*

Inne kraje

Schizophrenia, The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care – updated edition; The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010

Terapia farmakologiczna jest podstawową formą leczenia schizofrenii, zarówno w przypadku jej ostrych objawów, jak i przy zapobieganiu nawrotom. Jednakże leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (klasyczne) powodują wiele działań niepożądanych (w tym m. in. 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. *Źródło: AW-14*

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

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. Klozapina może być zastosowana, jeśli wcześniejsza terapia lekami (w tym minimum jeden atypowy) nie przynosi skutków. *Źródło: AW-15*

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

Ryzyko wystąpienia zmiany poziomu prolaktyny i zaburzeń seksualnych jest najwyższe w kolejności: risperidon (największe ryzyko) = paliperidon > leki I generacji > olanzapina > zyprazydon > kwetiapina = klozapina > **arypiprazol (najmniejsze ryzyko)**. W przypadku oceny wystąpienia wydłużenia odstępu QTc (skorygowany odstęp QT), najmniej bezpieczne leki to: tiorydazyna > zyprazydon > kwetiapina = risperidon = olanzapina = haloperidol ≥ klozapina (najbardziej bezpieczny). **Arypiprazol**, flufenazyna i chlorpromazyna nie wpływają znacznie na wydłużenie odstępu QTc. Ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych jest największe według szeregu: leki I generacji o największej i średniej sile działania = risperidon > leki I generacji o małej sile działania > olanzapina = zyprazydon > kwetiapina > klozapina, brak jest danych co do **arypiprazolu**. Występowanie późnych dyskinez według kolejności: FGA > SGA > klozapina. **Przyrost wagi:** klozapina = olanzapina > leki I generacji o małej sile działania > risperidon = paliperidon = kwetiapina > leki I generacji o średniej sile działania > leki I generacji o największej sile działania > molindon = **arypiprazol** = zyprazydon. W leczeniu ostrych objawów schizofrenii w pierwszym epizodzie zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych z wyjątkiem klozapiny i olanzapiny. Zaleca się także stosowanie najniższych zalecanych dawek. Skuteczność niskich dawek **arypiprazolu** nie została zbadana u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, czy w przypadku schizofrenii opornej na leczenie. Z kolei doniesienia mówią o wyższej skuteczności w zapobieganiu nawrotów u pacjentów stosujących **arypiprazol**, zyprazydon, olanzapinę, paliperidon, kwetiapinę w porównaniu z placebo. Kwetiapina, paliperidon i **arypiprazol** okazały się skuteczniejsze niż placebo jeśli chodzi o redukcję zachowań agresywnych. *Źródło: AW-16*

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 klozapiną) to pierwsza linia terapii u tych chorych; leki powinny być dobrane indywidualnie. Brak jest dowodów na to, że leki II generacji (zyprazydon, olanzapina, **arypiprazol**, risperidon, kwetiapina) różnią się skutecznością 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. Zalecane dawki leków: **arypiprazol:** 10-30mg, olanzapina: 10-20 mg, kwetiapina: 300-750 mg, risperidon: 2-8 mg, jednakże w przypadku wszystkich z wyjątkiem risperidonu, dostępne dane były niewystarczające dla określenia górnej granicy dawki. Jednocześnie brak jest danych potwierdzających bezpieczeństwo powyżej wymienionych górnych granic dla dawek **arypiprazolu**, olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu, zyprazydonu. Wszystkie leki II generacji (z wyjątkiem **arypiprazolu**) związane są z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego. Stosowanie klozapiny, olanzapiny i risperidonu powodowało trwałą dystonię. Ryzyko wystąpienia późnych dyskinez występowało w przypadku – olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu. Chociaż brak danych dowodzących, że stosowanie **arypiprazolu** powoduje złośliwy zespół neuroleptyczny, późne dyskinezy, trwałą dystonię, to jednocześnie brak dowodów, żeby twierdzić, że ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych jest mniejsze w przypadku **arypiprazolu** w porównaniu do innych leków II generacji. Wiele badań dowodzi istnienia niskiego lub bardzo niskiego ryzyka występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych **arypiprazolem**, klozapiną, olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem i zyprazydonem. *Źródło: AW-17*

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

Opracowanie wykonane na podstawie sześciu przeglądów systematycznych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leków I i II generacji. Olanzapina okazała się skuteczniejsza w porównaniu z kwetiapiną i zyprazydonem; haloperidol okazał się mniej skuteczny niż amisulpryd i klozapina. 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 nimi w zakresie częstości występowania działań niepożądanych. Nie odnotowano różnic między grupami w przypadku działań niepożądanych dotyczących problemów sercowo-naczyniowych (wyjątek - haloperidol ma mniejszy wpływ na wydłużenie odstępu QTc niż sertindol, w grupie olanzapiny wystąpił niższy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wydłużenie odstępu QTc niż w grupie kwetiapiny i risperidonu). W grupie pacjentów stosujących haloperidol odnotowywano wyższe odsetki utraty pacjentów z badania (ogółem) niż w grupie stosującej **arypiprazol** i kłozapinę. Źródło: AW-18

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

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 dyskinez. Leki II generacji dopuszczone w Hiszpanii to: kłozapina, risperidon, olanzapina, paliperidon, sertindol, kwetiapina, zyprazydon, amisulpryd i **arypiprazol**. 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. Źródło: AW-19

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

Zaleca się wczesną interwencję i farmakoterapię u osób z pierwszym epizodem schizofrenii. Jeśli chodzi o dobór leków, należy wziąć pod uwagę występujące w ich przypadku działania niepożądane. Zaleca się także farmakoterapię w dalszej postaci choroby, celem zapobiegania nawrotom oraz pomoc psychologiczną. Nie zaobserwowano zasadniczych różnic pomiędzy lekami I i II generacji (risperidon, olanzapina, kwetiapina, **arypiprazol**) z punktu widzenia skuteczności leczenia, leki te różnią się profilem działań niepożądanych na korzyść leków atypowych w przypadku częstości występowania objawów pozapiramidowych. Źródło: AW-20

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: **arypiprazol**, kwetiapina, risperidon, zyprazydon przez okres 6-10 tygodni. W przypadku częściowej odpowiedzi lub jej braku zaleca się zmianę leku na jeden z powyższych lub użycie olanzapiny (6-10 tygodni). Jeśli ponownie zaobserwujemy częściową odpowiedź lub jej brak zaleca się zmianę 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. Przyrost wagi występuje najczęściej u pacjentów stosujących kłozapinę i olanzapinę, u pacjentów stosujących **arypiprazol** i zyprazydon występuje najrzadziej. Ryzyko wystąpienia cukrzycy, jest najwyższe w przypadku stosowania kłozapiny i olanzapiny, niższe przy kwetiapinie i risperidonie oraz najmniejsze przy stosowaniu zyprazydonu i **arypiprazolu**. Ryzyko wystąpienia dyslipidemii występuje wspólnie z przyrostem wagi ciała, stąd jest największe przy stosowaniu kłozapiny i olanzapiny, pośrednie przy kwetiapinie i risperidonie i najmniejsze przy zyprazydonie i **arypiprazolu**. Ryzyko wystąpienia hiperprolaktynemii jest zgodne z szeregiem: risperidon >>> olanzapina / zyprazydon > **arypiprazol** / kłozapina / kwetiapina. Leki atypowe są często stosowane *off-label* w celu leczenia zaburzeń zachowania lub psychoz powiązanych z demencją u starszych pacjentów. Jednakże, stosowanie tych leków u starszych osób z demencją jest związane ze zwiększoną śmiertelnością. Analiza 17 badań RCT przeprowadzonych z udziałem tych pacjentów (leki atypowe w porównaniu do placebo) pokazała, iż ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentów stosujących leki atypowe jest wyższe w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (4.5% vs 2.6%). Powody zgonów były różne, większość z nich związana była z chorobami układu krążenia (np. wada serca, nagła śmierć) lub infekcją (np. zapalenie płuc). Działania niepożądane naczyniowo-mózgowe, włącznie z udarem występowały także u starszych pacjentów, u których obserwowano psychozy powiązane z demencją stosujących risperidon, olanzapinę lub **arypiprazol**. Źródło: AW-21

WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, 2006

1. Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Möller H.J., 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 W.F., Möller H.J., 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, jeśli chodzi o leki drugiej generacji, w wytycznych uwzględniono: amisulpryd, **arypiprazol**, kłozapinę, olanzapinę, kwetiapinę, risperidon, zyprazydon i zotepinę. 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. Zaleca się monitorowanie ECG w przypadku występowania chorób serca, wrodzonego syndrom długiego QT, omdleń lub występowania w rodzinie przypadków nagłych zgonów w młodym wieku. Dostępnych jest niewiele dowodów na temat skuteczności **arypiprazolu**, kwetiapiny, zyprazydonu i zotepiny w leczeniu schizofrenii odpornej na leczenie. Leki II generacji są zalecane w terapii objawów negatywnych. Spośród leków przeciwpsychotycznych, amisulpryd wydaje się mieć przewagę nad pozostałymi, jednakże jest to jedyny lek, który został zbadany w kilkunastu badaniach RCT na populacji osób z objawami negatywnymi. Istnieją dowody potwierdzające skuteczność leków I generacji (zwłaszcza haloperidolu, flupentiksolu, pimozydu, chlorpromazyny) i II generacji (zwłaszcza kłozapiny, olanzapiny i risperidonu) w terapii osób z pierwszym epizodem schizofrenii. Istnieją dowody potwierdzające skuteczność **arypiprazolu** i amisulpridu w terapii przewlekłej schizofrenii. Pomimo istnienia dowodów potwierdzających skuteczność **arypiprazolu**, amisulpridu i risperidonu w terapii negatywnych objawów schizofrenii, nie potwierdzono w praktyce jego skuteczności (**arypiprazol**) lub brak jest dowodów potwierdzających skuteczność w długim okresie stosowania (amisulpryd) u osób z przewagą objawów negatywnych.

Źródło: AW-22,23

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

Arypiprazol – jest równie skuteczny jak haloperidol i risperidon, i dobrze tolerowany ze względu na małe ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. Nie powoduje hiperprolaktynemii, nie wydłuża odstępu QT, ma związek z osłabioną tolerancją glukozy i znacznym przyrostem masy ciała.

Źródło: <http://books.google.pl/books?id=LWC6TcUmAVkC&pg=PA20&lpg=PA20&dq=goff+an+explorator#v=snippet&q=risperidone&f=false>

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

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. 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 **arypiprazol**). 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. Źródło: AW-24

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

Wytyczne dotyczą: kłozapiny, amisulpridu, **arypiprazolu**, olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu. Leki przeciwpsychotyczne II generacji niosą większe prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy, stąd konieczność monitorowania pacjentów (waga, glukoza, poziom tłuszczu i ciśnienie) a także promowania wśród nich zdrowego trybu życia. Zaleca się, aby cukrzyca u pacjentów, u których rozpoznano schizofrenię była względnym przeciwwskazaniem do stosowania leków, których efektem ubocznym jest przyrost masy ciała, czy pogorszenie metabolizmu, jednakże

celem pierwszorzędowym powinna być efektywna terapia choroby. **Arypiprazol** i zyprazydon (nieдоступny w Australia) nie powodują znaczącego wzrostu masy ciała, cukrzycy czy dyslipidemii, jednakże nie były stosowane równie często jak pozostałe leki. (na podstawie konferencji American Diabetes Association – consensus statement).
Źródło: AW-25

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

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 (objawy pozapiramidowe, późne dyskinezy), chociaż u niektórych pacjentów leki I generacji są lepszą opcją. Jeśli chodzi o takie działania niepożądane jak: przyrost masy ciała i pogorszenie metabolizmu występują one często po stosowaniu następujących leków II generacji: kłozapiny, olanzapiny, risperidonu i kwetiapiny, dlatego zaleca się kontrolę przy przyjmowaniu tych leków, należy również rozważyć ewentualną zamianę leku. *Źródło: AW-26*

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

Wytyczne mówią o lekach: **arypiprazol**, olanzapina, zyprazydon, kwetiapina, risperidon, kłozapina, Terapia za pomocą leków przeciwpsychotycznych jest wskazana we wszystkich epizodach ostrej psychozy u pacjentów ze schizofrenią i powinna być rozpoczęta jak najwcześniej.

Skuteczność arypiprazolu

W badaniach porównujących **arypiprazol** z placebo, arypiprazol okazał się bardziej skuteczny w przypadku pacjentów z ostrymi nawrotami choroby. **Arypiprazol** okazał się równie lub bardziej skuteczny w porównaniu do haloperidolu lub chlorpromazyny. Jego stosowanie związane jest z niskim ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych, umiarkowanym ryzykiem wystąpienia sedacji, niskim ryzykiem hipotensji ortostatycznej i tachykardii, niskim ryzykiem nieprawidłowości przewodzenia mięśnia sercowego, niskim ryzykiem objawów antycholinergicznym, niskim ryzykiem przyrostu masy ciała i nieprawidłowości metabolicznych, wzrostu poziomu prolaktyny. Nie odnotowano doniesień mówiących o występowaniu złośliwego zespołu neuroleptycznego czy priapizmu. **Arypiprazol** został zatwierdzony przez FDA w terapii schizofrenii w roku 2002. *Źródło: AW-27*

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

CEDAC, 27 kwiecień 2010

Rekomendacja negatywna. Na podstawie wyników przeglądu systematycznego (12 badań RCT), arypiprazol wykazał podobną skuteczność jak tańsze leki przeciwpsychotyczne. Średni dobowy koszt terapii arypiprazolem jest większy niż koszt risperidonu i większości innych leków przeciwpsychotycznych. *Źródło: AW-28*

HAS, grudzień 2004, tabletki powlekane 10 mg i 15 mg

Pozytywna opinia o umieszczeniu na liście leków refundowanych (65% refundacji) w leczeniu schizofrenii ze względu na większą skuteczność w porównaniu z placebo. Wzrost poziomu cholesterolu, trójglicerydów i wzrost masy ciała występowały częściej w grupie olanzapiny w porównaniu z grupą arypiprazolu. Lek jest zalecany do stosowania w pierwszym rzucie terapii. *Źródło: AW-29*

Scottish Medicines Consortium (SMC)

7 listopad 2008

Roztwór arypiprazolu do podania dożylnego został zaakceptowany do stosowania w Szkocji w celu szybkiej kontroli pobudzeń i zaburzeń zachowania u pacjentów ze schizofrenią, kiedy leczenie doustne nie jest możliwe do zastosowania. U pacjentów, u których preparat Abilify jest zalecany, nowy sposób podania leku zapewnia szybką kontrolę objawów przy koszcie porównywalnym do kosztu tabletek. SMC poprzednio nie rekomendował stosowania arypiprazolu do stosowania u pacjentów z epizodami maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, dlatego też roztwór arypiprazolu do podania dożylnego nie jest również rekomendowany do stosowania u tych pacjentów.

10 czerwiec 2005

Rekomendacja pozytywna. Tabletki 5 mg (Abilify) są dopuszczone do ograniczonego stosowania w Szkocji w leczeniu schizofrenii. Pacjenci mogą stosować dawkę 5 mg, jeśli zaleca się jej obniżenie, z uwzględnieniem poprzedniej rekomendacji. Cena tabletek 5mg wynosi tyle samo co 10mg i 15mg.

9 sierpień 2004

Rekomendacja pozytywna. Arypiprazol (Abilify) został zaakceptowany do stosowania w Szkocji w leczeniu schizofrenii. Jest to jeden z kilku atypowych leków przeciwpsychotycznych, poprawiający stan pacjenta przy ostrych nawrotach choroby i zmniejszający ryzyko nawrotu porównywalnie do leków typowych. Dowody mówiące o jego porównywalnej skuteczności z innymi lekami atypowymi są ograniczone. Jego stosowanie wiąże się z mniejszą częstością występowania pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu z lekami typowymi oraz porównywalną częstością do innych leków atypowych. Powoduje także mniejszy wzrost poziomu prolaktyny w surowicy krwi, rzadsze zaburzenia lipidowe i istotnie klinicznie mniejsze zwiększenie masy ciała w krótkim okresie przyjmowania leku w porównaniu z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Źródło: AW-30

PTAC (Nowa Zelandia) 10 maj 2007

Wniosek oparto jedynie na badaniach porównujących arypiprazol z olanzapiną, dlatego stwierdzono, iż pomocne byłyby też badania porównujące preparat z placebo oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Stwierdzono, iż właściwym komparatorem do arypiprazolu pod względem poziomu refundacji jest zyprazydon, ze względu na fakt, iż jest stosowany w podobnej populacji pacjentów (zaspokaja potrzebę kliniczną na lek, który nie powoduje wzrostu masy ciała). Komitet uznał, że w przypadku finansowania arypiprazolu byłby on stosowany głównie zamiast olanzapiny lub zyprazydonu. Główne zalety arypiprazolu to zmniejszone ryzyko powodowania zwiększenia masy ciała, podwyższenia prolaktyny i wydłużenia odstępu QTc. Natomiast zalety arypiprazolu w porównaniu z zyprazydonem to podanie raz dziennie (zyprazydon – 2 razy / dzień), możliwość przyjmowania leku bez jedzenia (zyprazydon – podczas posiłku) i zmniejszone ryzyko wydłużenia odstępu QTc. Komitet uznał, iż stosowanie arypiprazolu może być korzystne u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przyrostu masy ciała. Według Komitetu jakiegokolwiek zastrzeżenia względem leku mogą mieć podłoże finansowe nie kliniczne. Komitet zarekomendował refundację arypiprazolu pod warunkiem podobnego kosztu względem zyprazydonu. Źródło: AW-31

PBAC listopad 2005

Pozytywna rekomendacja preparatu Abilify w terapii schizofrenii (tabletki 5mg), brak uzasadnienia. Źródło: AW-32

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych od grudnia 2007r. Dostępna na rynku polskim jest dawka preparatu: tabletki 15 mg. Jest on wydawany pacjentom za opłatą ryczałtową (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2009 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością)

Tabela 3. Finansowanie Abilify (aripiprazol) ze środków publicznych w Polsce.

Preparat	Opakowanie	DDD	Koszt za 1 DDD dla pacjenta [PLN]	Cena [PLN]	Limit [PLN]
Abilify	15mg x 28 tabl.	15mg	14,64	410,00	410,00

Dostępne są także preparaty Abilify – bez refundacji:

- o roztwór doustny w dawce: 1 mg/1ml (opakowanie: 50 ml, 150 ml, 480 ml),
- o roztwór do wstrzyknięć w dawce: 7,5 mg (opakowanie: 1 fiol. 1,3ml,
- o tabletki rozpadające się w ustach w dawce: 5 mg (opakowanie 14, 28, 49 tabl.), 30 mg (opakowanie 14, 28, 49 tabl.), 15 mg (opakowanie 14, 28, 49 tabl.), 10 mg (opakowanie 14, 28, 49 tabl.),
- o tabletki w dawce 15 mg (opakowanie 14, 49, 56 tabl.), 30 mg (opakowanie 14, 28, 49, 56, 98 tabl.), 10 mg (opakowanie 14, 28, 49, 56, 98 tabl.), 5 mg (opakowanie 14, 28, 49, 56, 98 tabl.).

Finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii są również następujące leki przeciwpsychotyczne II generacji: amisulpryd; olanzapina, kwetiapina, risperidon, sertindol, zyprazydon.

Źródło: Źródło: Biuletyn informacji o lekach MZ <http://www.mzios.gov.pl/>, AW-33

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Australia – Abilify jest w pełni refundowany przez 2 lata dla pacjentów chorych na schizofrenię lub powiązane psychozy od 1 sierpnia 2008 r., uprzednio leczonych risperidonem lub kwetiapiną, którzy musieli zaprzestać terapii z powodu nieakceptowanych efektów ubocznych lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. Źródło: AW-34

Francja – refundacja 65%, opakowania 5, 10, 15 mg x 28 tabl. Źródło: AW-35

Belgia – refundacja 75% (zwykła) lub 85% (preferencyjna), opakowania 10, 15, 30 mg x 28 tabl., 9,75 mg (inj.) x 1 but. Źródło: AW-36

Czechy – refundacja ~95%, opakowania 10, 15 mg x 28 tabl. Źródło: AW-37

Finlandia - refundacja 100% we wskazaniu: poważne zaburzenia umysłowe i psychotyczne, opakowania 15mg x 28 tabl., 15, 30 mg x 56 tabl., pozostałe dawki – brak refundacji. Źródło: AW-38

Słowacja - refundacja 100% opakowania 7,5mg/ml, 1x1,3 ml ~96% 10, 15mg x 28 tabl. Źródło: AW-39

6. Wskazanie dowodów naukowych

- „Arypiprazol (Abilify) w leczeniu schizofrenii, analiza problemu decyzyjnego”, [redacted], kwiecień 2010.
- „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu w leczeniu schizofrenii”, przegląd systematyczny wersja 1.0, [redacted], kwiecień 2010.
 - Dodatkowe dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej:

„Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients”, J. Nielsen, S. Skadhede, C. U. Correll, Neuropsychopharmacology, 2010, 35, 1997-2004.
 - Dodatkowe dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa:

Increased Mortality in Patients with Dementia-Related Psychosis, FDA wrzesień 2006.

Fatal stroke with aripiprazole, Rev Prescrire marzec 2005, 25 (259); 197.

Aripiprazole; treatment and prevention of manic episodes; just another neuroleptic, Rev Prescrire listopad 2008, 28 (301); 814.

Aripiprazole and adolescent schizophrenia Rev Prescrire październik 2009, 29 (312); 729.

Acute agitation: no therapeutic advantage with aripiprazole, Rev Prescrire styczeń 2010, 30 (315); 30-61.

Aripiprazole and Neuroleptic Malignant Syndrome, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 26, Number 2, April 2007.
- „Arypiprazol (Abilify®) w terapii schizofrenii”, Analiza ekonomiczna, [redacted] maj 2010.
- „Arypiprazol (Abilify®) w terapii schizofrenii”, Analiza ekonomiczna, [redacted] czerwiec 2010.
- „Abilify® (Arypiprazol), w leczeniu schizofrenii”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [redacted] maj 2010.

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne.

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu (Abilify) stosowanego w leczeniu schizofrenii w porównaniu z najczęściej stosowanymi w Polsce doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi, tj. risperidonem i olanzapiną.

Źródło: AW-40

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny obejmuje wyszukiwanie oraz przedstawienie wyników badań pierwotnych i wtórnych dotyczących problemu decyzyjnego.

Tabela 4. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy efektywności klinicznej

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: AW-40

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

W procesie wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane przez analityka oceniającego raport dowody, które spełniały kryteria włączenia do analizy, ale które nie zostały do niej włączone.

Analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- Nie określono stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji doniesień, zamieszczono natomiast stwierdzenie, iż: „nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami w zakresie selekcji prac”;
- Podano datę ostatniego przeszukiwania baz – 21.05.2010r., data ta jest datą późniejszą niż data przygotowania analizy efektywności klinicznej;
- Nie zidentyfikowano możliwych działań niepożądanych na podstawie analiz EMEA i FDA;

Źródło: AW-41

Pozostałe uwagi

Odnaleziono błędy w ekstrakcji danych z publikacji (np. Komossa 2009 porównanie arypiprazolu z risperidonem, podano błędne wartości ryzyka względnego wystąpienia akatyzy oraz wartość średniej zmiany liczby punktów w skali BAS).

Ograniczenia badań włączonych do analizy zidentyfikowane przez Autorów:

- Stosunkowo wysoki **zsumowany** odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, który wyniósł 38,5% (w badaniu McQuade (2004) odsetek ten wyniósł 72%),
- Istnieje ryzyko błędu publikacji związane z faktem, że:
 - większość z badań była sponsorowana przed producenta arypiprazolu;
 - wszystkie dane analizowano w oparciu o metodę LOCF zakładającą, że stan zdrowia pacjentów, którzy nie ukończyli badania nie uległy żadnej zmianie, gdyby pacjenci ci kontynuowali badanie;
 - w badaniach Fleischhacker (2009), Chan (2007) i Potkin (2003) analizie poddano tylko działania niepożądane, które występowały u co najmniej 5% - 10% pacjentów;
 - autorzy badań Fleischhacker (2009) i McQuade (2004) nie zamieścili wszystkich wyników dotyczących drugorzędowych punktów końcowych;

- autorzy badania McQuade (2004) nie zamieścili wyników dotyczących oceny pozytywnych symptomów choroby w skali PANSS;
- o Terapia schizofrenii ma charakter przewlekły, podczas gdy w trakcie przeglądu zidentyfikowano tylko jedno badanie o długim, 52-tygodniowym okresie obserwacji – badanie Fleischhacker (2009). Pozostałe badania były badaniami o średnim (26-28 tygodniowym) i krótkim (4-16 tygodniowym) okresie obserwacji. Jedno badanie, Kinon (2008), trwało 5 dni.
- o Odpowiedź na leczenie była różnie definiowana we włączonych badaniach, dlatego też analiza tego punktu końcowego jest obciążona istotnym ryzykiem błędu;
- o Włączone badania charakteryzują się umiarkowaną lub stosunkowo wysoką jakością, jednak kumulacja wyników oraz uwzględnienie dodatkowych kryteriów oceniających jakość badania według skali GRADE spowodowało, że wynik oceny siły dowodów ostatecznie jest średni lub niski.
- o W badaniu Newcomer (2008) uczestniczyli pacjenci otyli, u których z powodu przyrostu masy ciała podczas skutecznej terapii olanzapiną zdecydowano o zmianie leczenia, co mogło rzutować na uzyskiwane przez nich wyniki. Należy jednak podkreślić, że wyniki badania nie były kumulowane z innymi (jako jedyne dotyczyło leczenia podtrzymującego).

Źródło: AW-40

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 7 badań klinicznych (klasyfikacja AOTM: IIA) spełniających kryteria włączenia do raportu:

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do Analizy Wnioskodawcy.

Porównanie	Ilość i rodzaj badań	Badanie
Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny (pacjenci z ostrym nawrotem choroby - 2 RCT, ze schizofrenią – 1 RCT)	3 RCT	Fleischhacker 2009, McQuade 2004, Kane 2009
Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie podtrzymujące	1 RCT	Newcomer 2008
Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem	1 RCT	Kinon 2008
Ocena skuteczności arypiprazolu względem risperidonu	2 RCT	Chan 2007, Potkin 2003

Opis skal wykorzystanych w analizie efektywności klinicznej i bezpieczeństwa:

Skala PANSS (*The Positive and Negative Syndrome Scale*) jest skalą służącą do oceny redukcji objawów choroby u pacjentów ze schizofrenią. Jest także szeroko stosowana do oceny psychoz. Nazwa odnosi się do zespołu objawów pozytywnych (objawy wytwórcze) oraz zespołu objawów negatywnych (ubytkowe). Składa się z trzech podskal: PANSS-P (objawy pozytywne), PANSS-N (objawy negatywne), PANSS-G (objawy ogólne). Kwestionariusz zawiera 7 pytań dotyczących objawów pozytywnych, 7 pytań dotyczących objawów negatywnych oraz 16 pytań dotyczących ogólnych objawów psychopatologicznych. Każde pytanie jest oceniane na tej samej, siedmiopunktowej skali. Im wyższa liczba punktów w skalach PANSS, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: http://www.panass.org/home/index.php?option=com_content&task=blogsection&id=5&Itemid=9

Skala PANSS-EC – skala pochodząca od skali PANSS, prosta skala stosowana do pomiaru stopnia agitacji. Skala składa się z 5 pozycji (słabą kontrolę nad impulsami, napięcie, wrogość, brak współpracy, podniecenie) każdy z nich zajmuje oceniany jest od 1 do 7 punktów, co daje maksymalnie 35 punktów. Im wyższa liczba punktów, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: AW-42

Skala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) jest to narzędzie oceniające stan psychiczny pacjenta. Kwestionariusz zawierający 18 pytań wypełniany jest przez lekarza. Pozwala na ogólną ocenę odpowiedzi na leczenie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Im wyższy wynik, tym gorszy stan pacjenta.

Źródło: <http://www.psychiatryonline.com/popup.aspx?aID=137733> oraz AW-43

Skale CGI (*Clinical Global Impression*) są to powszechnie używane narzędzia do oceny nasilenia objawów oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Skala CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity*) jest to 7 punktowa skala, wypełniana przez lekarza, oceniająca nasilenie objawów choroby pacjenta w oparciu o wcześniejsze doświadczenie lekarza z innymi pacjentami z danym zaburzeniem. Natomiast skala CGI-I (*Clinical Global Impression – Improvement*) ocenia polepszenie lub pogorszenie stanu zdrowia pacjenta w porównaniu ze stanem tego samego pacjenta na początku leczenia. Im wyższa liczba punktów w skalach CGI, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: AW-44

Skala GAF (*Global Assessment of Functioning Scale*) jest narzędziem uwzględniającym psychologiczne, społeczne i zawodowe funkcjonowanie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Nie ocenia natomiast pogorszenia funkcjonowania związanego z ograniczeniami fizycznymi lub środowiskowymi. Ocena dotyczy funkcjonowania pacjenta w ciągu ostatnich 12 miesięcy i mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów. Im wyższa liczba punktów uzyskana w skali GAF, tym lepsze funkcjonowanie pacjenta.

Źródło: <http://www.cucs.org/storage/cucs/documents/globalassessmentoffunctioning.pdf>

Skala AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) jest to narzędzie stosowane do oceny ruchów mimowolnych. Kwestionariusz obejmuje 14 pytań wypełnianych przez pacjenta. Polega na ocenie stanu pacjentów, u których mogą wystąpić nieprawidłowe ruchy mimowolne, np.: podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. Im wyższy uzyskany wynik, tym gorszy stan pacjenta.

Źródło: <http://www.psychiatryonline.com/popup.aspx?aID=137733>

Skala BAS (*Barnes Akathisia Rating Scale*) jest narzędziem oceniającym obecność i nasilenie akatyzy indukowanej farmakologicznie. Kwestionariusz obejmuje 4 obszary i jest wypełniany przez lekarza. Im wyższy wynik (od 0 do 9), tym większe nasilenie akatyzy u pacjenta.

Źródło: <http://www.psychiatrysource.com/Psychiatric-Assessment-Tools/?itemId=826499>

Skala SAS (*Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) jest narzędziem oceniającym nasilenie objawów pozapiramidowych. Kwestionariusz obejmuje 10 pytań wypełnianych przez pacjenta. Polega na ocenie objawów pozapiramidowych ograniczających stosowany zakres dawek leków przeciwpsychotycznych podczas ich wprowadzania, dostosowywania dawki oraz podczas leczenia, a także pozwala na ocenę skuteczności leków antycholinergicznych i innych leków stosowanych w leczeniu objawów pozapiramidowych.

Źródło: <http://www.psychiatryonline.com/popup.aspx?aID=137733>

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej.

Badanie	Okres obserwacji	Podwójne zaślepienie	N	Interwencja badania	Interwencja kontrolna	Ocena w skali Jadad	Śrrednia dawka ARYP/komparator [mg/dobę]	Sponsor
Chan 2007	4 tyg.	tak	83	arypiprazol	risperidon	5	15,0 / 6,0	Otsuka Pharmaceuticals
Fleischhacker 2009	52 tyg.		703		olanzapina	4	23,0 / 15,40	Bristol-Myers Squibb i Otsuka Pharmaceuticals
Kane 2009	28 tyg.		566		olanzapina	3	19,3 / 16,7	Eli Lilly
Kinon 2008	5 dni		604		olanzapina	2	19,26 / 19,97	
McQuade 2004	26 tyg.		317		olanzapina	3	25,1 / 16,5	Bristol-Myers Squibb
Newcomer 2008	16 tyg.		173		olanzapina	3	16,0 / 15,9	Bristol-Myers Squibb i Otsuka Pharmaceuticals
Potkin 2003	4 tyg.		404		olanzapina	risperidon	3	20 / 6,0

Wyniki analizy efektywności klinicznej**Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny**

Do analizy włączono 3 badania (Fleischhacker 2009, McQuade 2004, Kane 2009). Ze względu na różne definicje punktów końcowych nie wykonano metaanaliz. W przypadku punktów końcowych: odpowiedź na leczenie i remisja choroby nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Tabela 7. Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny.

Badanie	Arypiprazol			Olanzapina			Okres obserwacji / [tyg.]	OR (95% CI)	p
	Śr. dawka [mg/dobę]	N	n / [%]	Śr. dawka [mg/dobę]	N	n / [%]			
Odpowiedź na leczenie – brak definicji									
Fleischhacker 2009	23	355	259/72,9	15,4	348	271/77,8	6	0,77 (0,54; 1,08)	0,13
Odpowiedź na leczenie – wynik w skali CGI-C równy 1-2									
McQuade 2004	25,1	94	57/60,6	16,5	102	63/61,8	6	0,95 (0,54; 1,69)	0,87
	25,1	41	33/80,5	16,5	50	43/86,0	26	0,67 (0,22; 2,04)	0,48
Remisja choroby									
Kane 2009	19,3	285	115/40,3	16,7	281	112/39,9	8	1,02 (0,73; 1,43)	0,90
	19,3	285	136/47,7	16,7	281	139/49,5	28	0,93 (0,67; 1,30)	0,68

W badaniu Kane 2009 oceniano także różnice średnich zmian liczby punktów w skalach oceny nasilenia objawów schizofrenii. Różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w przypadku średniej różnicy liczby punktów w skali PANSS ogółem dla 8 i 28 – tygodniowego okresu obserwacji na korzyść olanzapiny, średnia różnica liczby punktów wyniosła odpowiednio: MD=(95% CI) 4,60 (1,02; 8,18), p=0,01 oraz MD=4,20 (0,10; 8,30), p=0,04. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy mierzonej w skali PANSS-N, PANSS-P oraz średniej różnicy liczby punktów w skali CGI (Tabela 8).

Tabela 8. Porównanie skuteczności arypiprazolu i olanzapiny, badanie Kane 2009.

Skala	Arypiprazol		Olanzapina		Okres obserwacji / [tyg.]	Średnia różnica (95% CI)	p
	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Śr. dawka [mg/dobę]	N			
PANSS (ogółem)	19,3	285	16,7	281	8	4,60 (1,02; 8,18)	0,01
	19,3	285	16,7	281	28	4,20 (0,10; 8,30)	0,04
PANSS-N	19,3	285	16,7	281	28	1,40 (-0,07; 2,87)	0,06
PANSS-P	19,3	285	16,7	281	28	0,80 (-0,03; 1,63)	0,06
CGI-C	19,3	285	16,7	281	28	0,10 (-0,12; 0,32)	0,38
CGI-S	19,3	285	16,7	281	28	0,10 (-0,12; 0,32)	0,38

Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie podtrzymujące

Do analizy włączono jedno badanie (Newcomer 2008), w którym uczestniczyli otyli pacjenci (średnie BMI ≥ 32 kg/m²) z ustabilizowaną schizofrenią, leczeni uprzednio olanzapiną. Oceniano zmiany wyników w skalach oceny nasilenia objawów schizofrenii. Odnotowano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do średniej różnicy liczby punktów w skali CGI-I na korzyść olanzapiny, wyniosła ona MD (95% CI)= 0,65 (0,22; 1,08), p=0,003. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej różnicy liczby punktów w skali CGI-S.

Tabela 9. Porównanie skuteczności arypiprazolu i olanzapiny – leczenie podtrzymujące.

Skala	Arypiprazol		Olanzapina		Okres obserwacji/[tyg.]	Średnia różnica (95% CI)	p
	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Śr. dawka [mg/dobę]	N			
CGI-I	16	84	15,9	80	16	0,65 (0,22; 1,08)	0,003
CGI-S	16	56	15,9	61	16	0,17 (-0,05; 0,39)	0,13

Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem schizofrenii

Do analizy włączono jedno 5-dniowe badanie (Kinon 2008), w którym uczestniczyli pacjenci z zaostrzoną schizofrenią. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej różnicy liczby punktów w skalach oceny nasilenia objawów PANSS-EC i BPRS (objawy pozytywne).

Tabela 10. Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny, badanie Kinon 2008.

Skala	Arypiprazol		Olanzapina		Okres obserwacji/[dni]	Średnia różnica (95% CI)	p
	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Śr. dawka [mg/dobę]	N			
PANSS-EC	19,26	298	19,97	306	5	0,07	NS
BPRS (objawy pozytywne)	19,26	298	19,97	306	5	-0,18 (-0,79; 0,43)	0,56
Skala	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Okres obserwacji/[dni]	OR (95% CI)	p
PANSS-EC (poprawa o 40%)	19,26	298	19,97	306	5	1,14 (0,83; 1,58)	0,42
Użycie lorazepamu	19,26	257	19,97	252	5	1,57 (1,09; 2,26)	0,02

Ocena skuteczności arypiprazolu względem risperidonu

Do analizy włączono 2 badania (Chan 2007 i Potkin 2003), w których w większości uczestniczyli pacjenci z zaostrzeniem choroby. W badaniach oceniano odpowiedź na leczenie oraz zmiany w liczbie punktów w skalach nasilenia objawów schizofrenii. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku średniej różnicy liczby punktów w skalach: PANSS, CGI-C, CGI-S oraz w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie.

Tabela 11. Ocena skuteczności arypiprazolu względem risperidonu.

Punkt końcowy	Badanie	Arypiprazol		Risperidon		Okres obserwacji/[tyg.]	OR (95% CI)	p
		Śr. dawka [mg/dobę]	N	Śr. dawka [mg/dobę]	N			
Odpowiedź na leczenie*	Chan 2007	15	49	6	34	4	0,72 (0,44; 1,17)	0,18
	Potkin 2003	20	98	6	95	4		
Skala	Badanie	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Śr. dawka [mg/dobę]	N	Okres obserwacji/[tyg.]	Średnia różnica (95% CI)	p
PANSS (ogółem)	Chan 2007	15	49	6	34	4	1,50 (-6,16; 9,16)	0,70
PANSS-N		15	49	6	34	4	-0,80 (-3,19; 1,59)	0,51
PANSS-P		15	49	6	34	4	2,30 (-0,44; 5,04)	0,10
CGI-C		15	49	6	34	4	0,40 (-0,16; 0,96)	0,16
CGI-S		15	49	6	34	4	0,40 (-0,06; 0,86)	0,09

* pacjenci z wynikiem 1 lub 2 w skali CGI-I lub pacjenci z $\geq 30\%$ zmniejszeniem liczby punktów w skali PANSS ogółem.

Wyniki badań wtórnych na podstawie analizy producenta

o Komossa 2009

W opracowaniu Komossa 2009 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo arypirazolu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji w populacji pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniami schizofrenoidalnymi lub psychozą schizoafektywną. Do przeglądu włączono 4 badania RCT (N=1404), podwójnie zaślepione, dwa z nich porównywały skuteczność i bezpieczeństwo arypirazolu z olanzapiną, dwa pozostałe – arypirazolu z risperidonem. Były to badania o krótkim okresie obserwacji (4, 6, 26 –tygodniowe). Nie odnaleziono badań długoterminowych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania pomiędzy grupami. Ze względu na małą ilość badań pierwotnych (2) autorzy opracowania nie przeprowadzili oceny błędu związanego z subiektywnym publikowaniem wyników badań pierwotnych (ang. *publication bias*).

Porównanie arypirazol vs olanzapina

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania takich punktów końcowych jak: brak istotnej odpowiedzi na leczenie, nieukończenie badania zgodnie z protokołem, ogólny stan zdrowia pacjentów. W przypadku oceny skuteczności leczenia za pomocą skali PANSS (ocena nasilenia objawów schizofrenii) wyniki 6-tygodniowej obserwacji wskazują istotnie wyższą skuteczność olanzapiny w porównaniu do arypirazolu w odniesieniu do poprawy stanu zdrowia pacjentów, natomiast wyniki 26-tygodniowej obserwacji wskazują na brak istotnej różnicy w skuteczności arypirazolu i olanzapiny w odniesieniu do poprawy stanu zdrowia pacjentów. Metaanaliza obu badań wskazuje istotną różnicę w zmianie nasilenia objawów schizofrenii pomiędzy grupami na korzyść olanzapiny. W przypadku oceny bezpieczeństwa, odsetki pacjentów, u których: zaobserwowano wydłużenie odstępu QT; EPS; zmianę stężenia glukozy były porównywalne w grupie otrzymujących arypirazol i w grupie otrzymujących olanzapinę. Różnice istotne statystycznie odnotowano w częstości występowania podwyższonego stężenia cholesterolu, podwyższonego, nieprawidłowego stężenia prolaktyny, uspokojenia polekowego, przyrostu masy ciała o co najmniej 7%, średniego wzrostu stężenia cholesterolu (mg/dl) – na korzyść arypirazolu w porównaniu z olanzapiną.

Porównanie arypirazol vs risperidon

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania takich punktów końcowych jak: brak istotnej odpowiedzi na leczenie; nieukończenie badania; całkowity stan zdrowia pacjentów. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie liczby punktów w skali PANSS oceniającej nasilenie objawów schizofrenii, a także w ocenie częstości występowania wydłużenia odstępu QT, objawów pozapiramidowych (EPS), średniej zmiany stężenia glukozy (mg/dl), wzrostu masy ciała o co najmniej 7%. Natomiast w ocenie częstości występowania: podwyższonego stężenia cholesterolu, dystonii, podwyższonego nieprawidłowego stężenia prolaktyny odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść arypirazolu w porównaniu z grupą otrzymujących risperidon. Tylko w ocenie częstości występowania drgawek odnotowano różnicę istotną statystycznie na niekorzyść arypirazolu w porównaniu z grupą risperidonu.

o Leucht 2009

W opracowaniu porównywano skuteczność leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w populacji pacjentów ze schizofrenią. Autorzy uwzględnili dane pochodzące tylko z badań, w których bezpośrednio porównywano co najmniej dwa atypowe leki przeciwpsychotyczne (badania typu *head to head*). W 4 badaniach porównywano arypirazol z olanzapiną (2 badania) lub risperidonem (2 badania).

Arypiprazol okazał się istotnie mniej skuteczny w porównaniu do olanzapiny (2 RCT, N=794, średnia ważona różnica liczby punktów w skali PANSS ogółem wyniosła WMD=5,0, (1,9; 8,1), p=0,002. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w liczbie punktów w skali PANSS ogółem, i w podskalach oceniających objawy pozytywne i negatywne w porównaniu arypirazolu do risperidonu (2 RCT, N=372). Nie odnotowano różnic pomiędzy zastosowaniem arypirazolu i olanzapiny lub risperidonu w odniesieniu do ryzyka utraty pacjentów z powodu nieskuteczności leczenia.

o L'Italien 2007

W przeglądzie oceniano czynniki ryzyka zespołu metabolicznego w populacji pacjentów ze schizofrenią, którzy otrzymywali arypirazol i olanzapinę lub arypirazol i placebo. Zespół metaboliczny zdefiniowany wg ATP III (ang. *Third Adult Treatment Panel*), to obecność co najmniej 3 z następujących czynników:

- obwód w pasie: mężczyźni >102 cm, kobiety >88 cm,
- HDL: mężczyźni <40 mg/dL, kobiety <50 mg/dL,
- ciśnienie krwi rozkurczowe \geq 85 mm Hg lub skurczowe \geq 130 mm Hg,
- TG \geq 150 mg/dL,
- glukoza \geq 110 mg/dL.

Do opracowania włączono 4 RCT, podwójnie zaślepione, porównujące aripiprazol z placebo (2 badania) i aripiprazol z olanzapiną (2 badania). Przeprowadzono ocenę w różnicy nasilenia poszczególnych czynników ryzyka wśród pacjentów, u których występował zespół metaboliczny w chwili włączenia do badań. Różnice pomiędzy grupą otrzymującą aripiprazol i grupą otrzymującą olanzapinę odnoszące się do średniej zmiany nasilenia czynników zespołu metabolicznego tj.: obwód w pasie (-0,12 cm vs +2,98 cm, $p=0,001$, odpowiednio aripiprazol vs olanzapina) i stężenie TG (-3,4 mg/dL vs +22,9 mg/dL, $p=0,002$, odpowiednio aripiprazol vs olanzapina) były istotne statystycznie i wskazywały na większe bezpieczeństwo aripiprazolu w porównaniu z olanzapiną. Różnica w średniej zmianie stężenia HDL-c pomiędzy grupą otrzymujących aripiprazol i grupą otrzymujących olanzapinę dążyła do istotności statystycznej (odpowiednio +2,49 mg/dL vs +0,01 mg/dL) na korzyść aripiprazolu.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w różnicach średnich zmian poszczególnych czynników zespołu metabolicznego z wyjątkiem zmiany skurczowego ciśnienia krwi, która była istotnie wyższa w grupie aripiprazolu ($p=0,0207$).

o **Bushe 2007**

Przeprowadzono ocenę wpływu leków przeciwpsychotycznych dostępnych na rynku farmaceutycznym na zmiany stężeń glukozy w populacji pacjentów ze schizofrenią. W pięciu badaniach RCT bezpośrednio porównywano aripiprazol z olanzapiną, dwa z nich przeprowadzono z użyciem podwójnie ślepej próby, pozostałe trzy były badaniami otwartymi. Protokoły badań zakładały 26-52-tygodniowy okres obserwacji. Nie przeprowadzono metaanaliz. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w 3 badaniach porównujących olanzapinę z aripiprazolem w ocenie średniej zmiany stężenia glukozy. W przypadku pozostałych dwóch badań nie podano informacji dotyczących istotności statystycznej wyników, w jednym z badań stężenie glukozy zmniejszyło się w obu grupach, w drugim odsetki pacjentów otrzymujących aripiprazol i olanzapinę, u których odnotowano wzrost stężenia glukozy z $<8,8$ mmol/L do $>11,1$ mmol/L wyniosły odpowiednio: 4,5% i 4,7%.

Źródło: AW-40

6.1.3.1.2. *Inne odnalezione informacje*

Nielsen 2010

Badanie Nielsen 2010 zostało przekazane przez firmę po przekazaniu Raportu Wnioskodawcy do AOTM (nie włączone do Raportu Wnioskodawcy z uwagi na późniejszy czas opublikowania).

Celem badania było określenie które leki przeciwpsychotyczne są związane z rozwojem cukrzycy typu 2 u pacjentów nie poddawanych uprzednio terapii neuroleptykami.

Badanie Nielsen 2010 jest badaniem kohortowym opartym na danych retrospektywnych pochodzących z duńskiego rejestru (7139 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenia (F.20), z czego 117 przyjmowało aripiprazol, pozostali pacjenci – neuroleptyki klasyczne oraz II generacji: olanzapinę, kwetiapinę, sertindol, amisulpryd, risperidon, zyprazydon, sulpryd i klozapinę). Do badania włączono pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii nie chorujących uprzednio na cukrzycę, średni okres obserwacji wyniósł 6,6 lat, średni wiek pacjentów = 29,7 lat. Stwierdzono (analiza wielu zmiennych), iż stosowanie aripiprazolu wiąże się z niższą częstością występowania cukrzycy OR=0,51 (95% CI=0,33; 0,80) w porównaniu do atypowych i typowych leków przeciwpsychotycznych, natomiast leczenie olanzapiną istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę: OR=1,44 (95% CI=1,09-1,91).

Źródło: AW-45

6.1.3.1.3. *Informacje z raportu*

Ocena bezpieczeństwa przygotowana przez podmiot odpowiedzialny została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań RCT oraz uzupełniona o wyniki badań obserwacyjnych oraz wyniki PSUR.

Ocena bezpieczeństwa aripiprazolu względem olanzapiny

Do analizy włączono badania Fleischhacker 2009 (czas trwania 52 tyg.), Kane 2009 (czas trwania 28 tyg.), McQuade 2004 (czas trwania 26 tyg.). Częstość przedwczesnej rezygnacji z badania ogółem i z powodu nieskuteczności terapii była istotnie większa w grupie leczonej aripiprazolem. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie aripiprazolu była odpowiednio ponad jeden i ponad dwa razy większa od tej szansy w grupie olanzapiny. Częstość występowania objawów pozapiramidowych, akatyzi, bezsenności, nudności, zespołu pozapiramidowego, wymiotów, bólów głowy i bólów w nadbrzuszu również była istotnie większa w grupie leczonej aripiprazolem. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie aripiprazolu była odpowiednio ponad jeden, ponad pięć, ponad jeden, ponad jeden, ponad jeden, ponad dwa, ponad dwa i ponad trzy razy większa od tej szansy w grupie olanzapiny. Z kolei częstość

występowania przyrostu masy ciała, istotnego klinicznie przyrostu masy ciała ($\geq 7\%$), hiperprolaktynemii, obniżenia poziomu cholesterolu HDL, podwyższenia poziomu cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów, depresji, senności, uspokojenia, wzrostu apetytu i suchości w jamie ustnej była istotnie większa w grupie leczonej olanzapiną. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie arypiprazolu stanowi odpowiednio 39%, 35%, 12%, 42%, 30%, 40%, 35%, 26%, 40%, 42%, 54% i 62% tej szansy w grupie olanzapiny. Różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami na korzyść olanzapiny odnotowano także w przypadku oceny zmiany poziomu trójglicerydów na czczo ($p=0,003$). Z kolei w przypadku oceny zmiany poziomu cholesterolu całkowitego na czczo, poziomu trójglicerydów na czczo, poziomu cholesterolu HDL i LDL na czczo średnie różnice zmian przemawiały na korzyść arypiprazolu (odpowiednio $p<0,0001$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania przedwczesnego wycofania ogółem z badania, przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (metaanaliza 3 badań), przedwczesnego wycofania z badania – nieskuteczność terapii dla 52-tyg. okresu obserwacji, przedwczesnego wycofania z badania – pozapiramidowe działania niepożądane dla 52-tyg. okresu obserwacji, wydłużenia odcinka QTc dla 52-tyg. okresu obserwacji.

Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa arypiprazolu względem olanzapiny.

Działanie niepożądane	Arypiprazol		Olanzapina		OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
	N	n (%)	N	n (%)		
Przedwczesne wycofanie z badania (ogółem) <i>Fleischhacker 2009</i>	335	218 (61,4)	348	183 (52,6)		
Przedwczesne wycofanie z badania (ogółem) <i>Kane 2009</i>	285	143 (50,2)	281	120 (42,7)	1,35 (0,97; 1,88)	
Przedwczesne wycofanie z badania (ogółem) <i>McQuade 2004</i>	156	117 (75,0)	161	113 (70,1)	1,27 (0,78; 2,09)	
Przedwczesne wycofanie z badania (ogółem) <i>Fleischhacker 2009, Kane 2009, McQuade 2004</i>	796	478 (60,1)	790	416 (52,7)		
Przedwczesne wycofanie z badania – działania niepożądane <i>Fleischhacker 2009, Kane 2009, McQuade 2004</i>	790	132 (16,7)	788	108 (13,7)	1,27 (0,96; 1,68)	
Przedwczesne wycofanie z badania – nieskuteczność terapii <i>Fleischhacker 2009</i>	255	30 (8,5)	348	25 (7,2)	1,19 (0,69; 2,07)	
Przedwczesne wycofanie z badania – nieskuteczność terapii <i>Kane 2009, McQuade 2004</i>	441	54 (12,2)	442	24 (5,4)		
Przedwczesne wycofanie z badania – pozapiramidowe działania niepożądane <i>Fleischhacker 2009</i>	335	6 (1,7)	348	2 (0,6)	2,97 (0,60; 14,84)	
Przyrost masy ciała [kg], <i>Kane 2009</i>	285	20 (7,0)	281	46 (16,4)	0,39 (0,22; 0,67)	12 (7; 25)
Istotny klinicznie przyrost masy ciała ($\geq 7\%$) <i>Fleischhacker 2009**</i> , <i>McQuade 2004</i>	467*	87 (18,6)*	472*	185 (39,2)*	0,35 (0,26; 0,48)	5 (4; 7)
Istotny klinicznie przyrost masy ciała ($\geq 7\%$) <i>Fleischhacker 2009</i>	313	66 (21,1)	317	136 (42,9)	0,36 (0,25; 0,51)	5 (4; 7)
Obniżenie poziomu cholesterolu HDL [mg/dl], <i>Kane 2009, McQuade 2004</i>	163*	28 917,2)*	143*	47 (32,9)*	0,42 (0,25; 0,72)	7 (4; 17)
Podwyższenie poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl] <i>Kane 2009, McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	407	85 (21)	427	168 (39,3)	0,30 (0,21; 0,42)	5 (4; 7)
Podwyższenie poziomu cholesterolu LDL [mg/dl], <i>McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	239	76 (31,8)	237	124 (52,3)	0,40 (0,27; 0,59)	5 (4; 8)
Podwyższenie poziomu trójglicerydów [mg/dl] <i>Kane 2009, McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	346	78 (22,5)	363	151 (41,6)	0,35 (0,24; 0,50)	5 (4; 8)
Hiperprolaktynemia, <i>McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	508	44 (8,7)	504	222 (44,0)	0,12 (0,08; 0,17)	3 (3; 4)
Nowo zdiagnozowana hiperprolaktynemia <i>Fleischhacker 2009</i>	355	25 (7,0)	348	150 (43,0)	0,10 (0,06; 0,16)	3 (3; 4)
Wydłużenie odcinka QTc [ms]	355	3 (0,8)	348	9 (2,6)	0,32 (0,09; 1,20)	

<i>Fleischhacker 2009</i>						
Objawy pozapiramidowe <i>McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	508	99 (19,5)	504	69 (13,7)	██████████	██████████
Zespół pozapiramidowy <i>Fleischhacker 2009</i>	349	20 (5,7)	346	4 (1,2)	██████████	██████████
Akatzja <i>Kane 2009, McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	787	68 (8,6)	783	41 (5,2)	██████████	██████████
Bezsenność <i>Kane 2009, McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	790	223 (28,2)	788	166 (21,1)	██████████	██████████
Depresja <i>Kane 2009</i>	285	3 (1,1)	281	11 (3,9)	0,26 (0,07; 0,95)	34 (20; 334)
Senność <i>Kane 2009, McQuade 2004, Fleischhacker 2009</i>	790	51 (6,5)	788	115 (14,6)	0,40 (0,28; 0,57)	13 (10; 20)
Uspokojenie <i>Kane 2009</i>	285	8 (2,8)	281	18 (6,4)	0,42 (0,18; 0,99)	25 (15; 500)
Nudności <i>Kane 2009, Fleischhacker 2009</i>	634	53 (8,4)	627	29 (4,6)	██████████	██████████
Wymioty <i>Fleischhacker 2009</i>	349	23 (6,6)	346	10 (2,9)	██████████	██████████
Wzrost apetytu <i>Kane 2009</i>	285	19 (6,7)	281	33 (11,7)	0,54 (0,30; 0,97)	20 (10; 334)
Suchość w jamie ustnej <i>Kane 2009, Fleischhacker 2009</i>	634	25 (3,9)	627	39 (6,2)	0,62 (0,37; 1,03)	500 (20; 1000)
Ból głowy <i>Fleischhacker 2009</i>	349	54 (15,5)	346	28 (8,1)	██████████	██████████
Ból w nadbrzuszu <i>Kane 2009</i>	285	15 (5,3)	281	5 (1,8)	██████████	██████████
Działanie niepożądane	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD	p
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na czczo [mg/dl], <i>Fleischhacker 2009</i>	113	-17,0 (b/d)	111	5,8 (b/d)	-11,2*	<0,0001
Zmiana poziomu trójglicerydów na czczo [mg/dl] <i>McQuade 2004</i>	55	6,5 (b/d)	47	79,4 (b/d)	-72,9*	<0,05
Zmiana poziomu trójglicerydów na czczo [mg/dl] <i>Fleischhacker 2009</i>	111	25,2 (b/d)	108	10,5 (b/d)	██████████	██████████
Zmiana poziomu cholesterolu HDL na czczo <i>McQuade 2004</i>	55	3,6 (b/d)	47	-3,9 (b/d)	7,5*	<0,05
Zmiana poziomu cholesterolu LDL na czczo <i>Fleischhacker 2009</i>	112	-17,0 (b/d)	104	2,2 (b/d)	-14,8*	<0,001

* obliczenia własne analityka na podstawie dostępnych danych

** 26 tygodni obserwacji

Ocena bezpieczeństwa arypirazolu względem olanzapiny – leczenie podtrzymujące

Do analizy włączono badanie Newcomer 2008 (16 tyg.). Różnicę istotną statystycznie odnotowano w odniesieniu do częstości występowania hiperprolaktynemii na korzyść arypirazolu, szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie arypirazolu stanowiła 10% tej szansy w grupie olanzapiny. Różnice istotne statystycznie na korzyść arypirazolu odnotowano też dla takich punktów końcowych jak zmiana masy ciała, zmiana poziomu cholesterolu HDL na czczo, cholesterolu całkowitego na czczo, cholesterolu nie-HDL na czczo oraz trójglicerydów na czczo, średnie różnice zmian wyniosły odpowiednio: MD (95%CI): -3,21 (-4,42; -2,0), MD (95%CI): 7,60 (2,83; 12,37), MD (95%CI): -6,20 (-10,50; -1,90), MD (95%CI): -10,60 (-16,43; -4,77), MD (95%CI): -19,75 (-30,46; -9,04). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w częstości występowania Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – działania niepożądane.

Tabela 13. Ocena bezpieczeństwa arypirazolu względem olanzapiny – leczenie podtrzymujące.

Działanie niepożądane	Arypiprazol		Olanzapina		OR [95%CI]	NNH
	N	n(%)	N	n(%)		
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – działania niepożądane	88	7 (8,0)	84	8 (9,5)	0,82 (0,28; 2,37)	-
Hiperprolaktynemia	88	17 (19,3)	84	59 (70,2)	0,10 (0,05; 0,21)	2 (2; 3)
Działanie niepożądane	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	p
Zmiana masy ciała [kg]	56	-1,8 (3,2)	62	1,41 (3,51)	-3,21 (-4,42; -2,0)	<0,001
Zmiana poziomu HDL cholesterolu na czczo [%]	80	1,7 (16,1)	76	-5,9 (14,28)	7,60 (2,83; 12,37)	0,002

Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na czczo [%]	80	-9,5 (13,42)	76	-3,3 (13,95)	-6,20 (-10,50; -1,90)	0,005
Zmiana poziomu nie-HDL cholesterolu na czczo [%]	80	-13,2 (17,89)	76	-2,6 (19,18)	-10,60 (-16,43; -4,77)	0,0004
Zmiana poziomu trójglicerydów na czczo [%]	54	-14,46 (24,84)	61	5,29 (33,51)	-19,75 (-30,46; -9,04)	0,0003

Ocena bezpieczeństwa arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem

Do analizy włączono badanie Kinon 2008. Różnice istotne statystycznie odnotowano w odniesieniu do zmiany poziomu trójglicerydów na czczo, zmiany poziomu glukozy i zmiany poziomu prolaktyny ($p < 0,00001$, $p = 0,008$, $p < 0,00001$) na korzyść arypiprazolu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania przedwczesnej rezygnacji z badania ogółem i z powodu działań niepożądanych.

Tabela 14. Ocena bezpieczeństwa arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem

Działanie niepożądane	Arypiprazol		Olanzapina		OR [95%CI]	p
	N	n (%)	N	n (%)		
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – ogółem	298	61 (20,5)	306	72 (23,52)	0,84 (0,57; 1,23)	0,36
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – działania niepożądane	298	2 (0,5)	306	3 (0,9)	0,68 (0,11; 4,11)	0,68
Działanie niepożądane	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95%CI)	p
Zmiana poziomu trójglicerydów na czczo [%]	298	7,84 (72,62)	306	43,46 (98,84)	-35,62 (-49,43; -21,81)	<0,00001
Zmiana poziomu glukozy [mg/dl]	298	5,72 (21,98)	306	10,29 (20,47)	-4,57 (-7,76; -1,18)	0,008
Zmiana poziomu prolaktyny [ng/dl]	298	-13,43 (25,7)	306	2,33 (15,9)	-15,76 (-19,18; -12,34)	<0,00001

Ocena bezpieczeństwa arypiprazolu względem risperidonu

Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa arypiprazolu względem risperidonu.

Działanie niepożądane	Arypiprazol		Olanzapina		OR [95%CI]	p/NNH/NT
	N	n(%)	N	n(%)		
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu (ogółem) <i>Chan 2007, Potkin 2004</i>	150	51 (34,0)	133	47 (35,3)	0,98 (0,60; 1,61)	0,94
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – działania niepożądane <i>Chan 2007, Potkin 2004</i>	150	16 (10,7)	133	10 (7,5)	1,49 (0,65; 3,42)	0,35
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – nieskuteczność terapii <i>Chan 2007, Potkin 2004</i>	150	11 (7,3)	133	8 (6,0)	1,29 (0,51; 3,27)	0,59
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – non-compliance <i>Potkin 2004</i>	101	1 (1,0)	99	1 (1,0)	0,98 (0,06; 15,89)	0,99
Hiperprolaktynemia <i>Chan 2007, Potkin 2004</i>	140	6 (4,3)	127	116 (91,3)	0,00 (0,00; 0,01)	2 (1; 2)
Zapalenie śluzówki nosa <i>Potkin 2004</i>	101	4 (4,0)	99	12 (12,1)	0,30 (0,09; 0,96)	13 (7; 100)
Tachykardia <i>Potkin 2003</i>	101	4 (4,0)	99	15 (15,2)	0,23 (0,07; 0,72)	10 (6; 34)
Hipertonia <i>Potkin 2003</i>	101	2 (2,0)	99	9 (9,1)	0,20 (0,04; 0,96)	15 (8; 100)
Działanie niepożądane	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na czczo [%] <i>Chan 2007</i>	49	-3,1 (52,3)	34	19,2 (27,9)	-22,30 (-39,69; -4,91)	0,01

Zmiana poziomu prolaktyny [mg/dl] <i>Chan 2007, Potkin 2004</i>	150	bd	133	bd	-54,96 (-61,58; -48,35)	<0,00001
Zmiana długości odcinka QTc <i>Chan 2007, Potkin 2004</i>	150	bd	133	bd	-5,83 (-11,60; -0,05)	0,05

Odnotowano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do częstości występowania hiperprolaktynemii, zapalenia śluzówki nosa, tachykardii, hipertonii na korzyść arypiprazolu. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie arypiprazolu stanowi odpowiednio <1% 30%, 23%, i 20% tej szansy w grupie risperidonu. Z kolei nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku częstości rezygnacji pacjentów z badania ogółem z powodu nieskuteczności terapii i działań niepożądanych czy *non-compliance*.

Ponadto dla następujących punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem

- o arypiprazolu i olanzapiny w dłuższym okresie obserwacji (powyżej 8 tygodni): zmiana poziomu glukozy na czczo [mg/dl], zmiana poziomu cholesterolu HDL na czczo po 52 tyg. [mg/dl], obniżenie poziomu cholesterolu HDL [mg/dl] po 52 tyg., zmiana poziomu glukozy [mg/dl], wydłużenie odcinka QTc [ms], zmiana wyniku w skali SAS, zgon, ból głowy, drżenia, ciężkie działania niepożądane (omamy, halucynacje, myśli samobójcze), niepokój/lęk, zmęczenie/osłabienie, ciężka paranoja, parkinsonizm, pobudzenie, reakcje schizofreniczne, podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ALT, AST), ciężkie zaburzenia psychiatryczne, zaostrzenia oraz ciężkie zaostrzenia schizofrenii, zaostrzenia schizofrenii paranoidalnej, akatyzyja po 52 tyg. obserwacji; zawroty głowy, ciężkie zapalenie płuc;
- o arypiprazolu i olanzapiny – leczenie podtrzymujące (16 tyg.): przyrost masy ciała [kg], istotny klinicznie przyrost masy ciała, zmiana poziomu LDL cholesterolu na czczo [%], zmiana poziomu glukozy na czczo [mg/dl], zmiana poziomu glukozy po wykonaniu testu doustnego obciążenia glukozą [mg/dl], zmiana poziomu białka c-reaktywnego [ng/ml], zmiana poziomu insuliny [μU/ml], objawy pozapiramidowe, zmiana wyniku w skali AIMS, zmiana wyniku w skali SAS, działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, zgon (brak), zaburzenia układu nerwowego (akatyzyja, drżenie, dystonia, przykurcz mięśni, sztywność mięśni, rotacyjne ruchy gałek ocznych), zaburzenia układu trawiennego (nudności), zaburzenia układu krwionośnego (istotne klinicznie zmiany ciśnienia krwi), ból głowy, przedwczesne zakończenie udziału w badaniu (brak skuteczności);
- o arypiprazolu i olanzapiny – leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem schizofrenii po 5 dniach: zmiana wyniku w skali BAS, SAS; poważne działania niepożądane;
- o arypiprazolu i risperidonu: zmiana masy ciała [kg], istotny klinicznie przyrost masy ciała (≥ 7), zmiana poziomu glukozy na czczo [mg/dl], istotne klinicznie wydłużenie odcinka QTc, zmiana długości odcinka QTc, pozapiramidowe działania niepożądane, zmiana wyniku w skali AIMS, SAS, BAS, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane ogółem, zmęczenie/osłabienie, zaburzenia układu nerwowego (akatyzyja, bezsenność, zawroty głowy, drżenia, dystonia, niepokój/lęk, pobudzenie, psychoza, zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia widzenia), zaburzenia układu trawiennego (nudności, wymioty, biegunka, dyspepsja, zaparcia, suchość w jamie ustnej), zaburzenia układu oddechowego (infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie nosogardzieli), ból (ból głowy, ból ogółem, ból kończyn, ból pleców, ból w jamie brzusznej, ból zębów, mięśnioból), bolesne miesiączkowanie, schorzenia stawów, przypadkowy uraz, nadczynność ślinianek, wysypka.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została opracowana na podstawie badania Chrzanowski 2006 (kontynuacja badania RCT porównującego arypiprazol z placebo) i badania Meyer 2009 (badanie *post-hoc* do badania McQuade 2004, w badaniu odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem rasy osób badanych, autorzy Raportu Wnioskodawcy uwzględnili wyniki dla rasy białej).

W badaniu **Chrzanowski 2006** pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej arypiprazol lub olanzapinę jednak podczas procedury randomizacji nie było brane pod uwagę zachowanie równowagi pomiędzy liczbą pacjentów z nawrotem i z ustabilizowaną schizofrenią w każdej z grup. Większy odsetek pacjentów przydzielonych do grupy arypiprazolu miał nawrót choroby w pierwszej fazie badania.

W badaniu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść arypiprazolu w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała ($p < 0,001$), wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego ($p = 0,002$), wzrostu poziomu LDL cholesterolu ($p = 0,007$), wzrostu poziomu trójglicerydów ($p = 0,007$), średniej zmiany poziomu prolaktyny ($p = 0,003$), średniej zmiany długości odcinka QTc ($p = 0,008$). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do

wystąpienia spadku poziomu cholesterolu HDL. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były: bezsenność, niepokój, pozapiramidowe działania niepożądane, ból głowy (odpowiednio 24%, 10%, 10%, 9% w grupie arypiprazolu oraz 26%, 11%, 18%, 12% w grupie olanzapiny). Częstość występowania pozostałych działań niepożądanych (senność, infekcje, nerwowość, akatyzyja, reakcje schizofreniczne, objawy grypowe, stymulacja centralnego układu nerwowego, zawroty głowy, drżenie, syndrom pozapiramidowy, przyrost masy ciała) nie przekroczyła 10%. Poważne działania niepożądane odnotowano u 8 pacjentów z grupy arypiprazolu i 7 pacjentów z grupy olanzapiny.

Informacje dodane przez analityka

Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie, dawki leków wyniosły odpowiednio 15-20 mg/dzień arypiprazolu i 10-20 mg/dzień olanzapiny. Odsetek chorych, którzy zrezygnowali z badania, wyniósł odpowiednio 36% i 26% w grupie arypiprazolu i olanzapiny, z czego z powodu działań niepożądanych zrezygnowało odpowiednio 6% i 2% w grupie arypiprazolu i olanzapiny. Główną przyczyną rezygnacji z badania było wycofanie zgody.

W badaniu **Meyer 2009** okres obserwacji wyniósł 26 tygodni, dawki leków wyniosły odpowiednio 15-20 mg/dzień arypiprazolu i 10-20 mg/dzień olanzapiny. Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść arypiprazolu w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała [kg] ($p=0,000$), zmiany obwodu talii [cm] ($p=0,002$), zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi [mmHg] ($p=0,024$ i $p=0,000$), zmiany poziomu HbA_{1c}, [%] ($p=0,015$), zmiany poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL na czczo, cholesterolu nie-HDL [mg/dl] (odpowiednio $p=0,000$; $p=0,015$; $p=0,001$; $p=0,000$), zmiany poziomu trójglicerydów na czczo [mg/dl] ($p=0,009$). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany poziomu glukozy na czczo [mg/dl].

Źródło: AW-40

6.1.3.1.4. Inne odnalezione informacje

Increased Mortality in Patients with Dementia-Related Psychosis, FDA wrzesień 2006

U pacjentów z demencją powiązaną z psychozami leczonych lekami atypowymi występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów leczonych placebo, odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 4,5% i 2,6% (na podstawie 17 badań RCT porównujących leki przeciwpsychotyczne - Zyprexa (olanzapine), Abilify (aripiprazole), Risperdal (risperidone), i Seroquel (quetiapine) z placebo). Pomimo tego, iż przyczyny śmierci były różne, większość z nich miała podłoże sercowo-naczyniowe (np. niewydolność serca, nagła śmierć) lub infekcje (np. zapalenie płuc). W związku z tym FDA wnioskuje, aby ulotka dla pacjenta zawierała ostrzeżenie i informację, iż lek nie jest zatwierdzony w tym wskazaniu. Źródło: AW-46

Fatal stroke with aripiprazole, Rev Prescrire marzec 2005, 25 (259); 197

W trzech 10-tygodniowych badaniach porównujących skuteczność arypiprazolu z placebo u pacjentów z zaburzeniami zachowania spowodowanymi demencją stwierdzono, iż zawały i przejściowe niedokrwienia mózgu w zężeniu jednej z tętnic szyjnych (ang. *transient ischaemic event*) były dwukrotnie częstsze u pacjentów przyjmujących arypiprazol (1,3% vs 0,6%). Te zdarzenia powinny zostać porównane ze zwiększonym ryzykiem zawału, które wystąpiło u pacjentów przyjmujących risperidon i olanzapinę. Nie można wykluczyć, iż ryzyko takich zdarzeń jest związane także ze stosowaniem pozostałych leków przeciwpsychotycznych. Źródło: AW-47

Rev Prescrire marzec 2005, 25 (259); 181-186

W badaniach klinicznych arypiprazol w dziennych dawkach (15-30 mg) powodował mniej pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu do haloperidolu w dawce 10 mg/dzień. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania pozapiramidowych działań niepożądanych u pacjentów stosujących arypiprazol i risperidon. Arypiprazol posiada nie udowodnioną przewagę nad haloperidolem jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia późnych dyskinez (1 RCT). Arypiprazol i haloperidol mają podobne działanie także jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia cukrzycy (1 RCT). Arypiprazol i haloperidol mają podobne działanie także jeśli chodzi o przyrost masy ciała. Arypiprazol powodował hipotonię ortostatyczną i złośliwy zespół neuroleptyczny, lecz brak dowodów pozwalających na porównanie arypiprazolu pod tym względem z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. U starszych pacjentów leczonych arypiprazolem zaobserwowano zwiększoną śmiertelność. Źródło: AW-48

Aripiprazole treatment and prevention of manic episodes; just another neuroleptic, Rev Prescrire listopad 2008, 28 (301); 814

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową potwierdzają znany profil działań niepożądanych jakie powoduje aripiprazol: powoduje on mniejszą ilość pozapiramidowych działań niepożądanych niż haloperidol, ale związany jest z większą częstością występowania nudności, przyrostu masy ciała i bezsenności. *Źródło: AW-49*

Aripiprazole and adolescent schizophrenia Rev Prescrire październik 2009, 29 (312); 729

Aripiprazol został zarejestrowany do stosowania u osób powyżej 15 roku życia, pomimo tego iż brak jest badań pokazujących, iż jest on skuteczniejszy od haloperidolu w tej grupie pacjentów (dane z 2005r. wskazują iż aripiprazol nie jest skuteczniejszy od haloperidolu w tej grupie pacjentów). W jednym badaniu RCT kontrolowanym z użyciem placebo (302 nastolatków) wykazano, iż częstość występowania pozapiramidowych działań niepożądanych (17% pacjentów przyjmujących aripiprazol vs 5% u pacjentów przyjmujących placebo), senność (16% vs 6%), drżenie (7% vs 2%) była zależna od dawki leku. Dlatego też, podobnie jak u dorosłych aripiprazol nie oferuje godnych uwagi korzyści terapeutycznych u nastolatków ze schizofrenią. *Źródło: AW-50*

Acute agitation: no therapeutic advantage with aripiprazole, Rev Prescrire styczeń 2010, 30 (315); 30-61

W przypadku niepowodzenia leczenia pacjenta z ostrym pobudzeniem (schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa), zaleca się domięśniowe podanie haloperidolu i/lub benzodiazepiny. *Źródło: AW-51*

Aripiprazole and Neuroleptic Malignant Syndrome, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 26, Number 2, April 2007

Liczba zgłoszeń dotyczących wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego i ich wielkość procentowa w stosunku do całkowitej liczby zgłoszeń działań niepożądanych dla poszczególnych leków wyniosła:

- Klozapina: 85 zgłoszeń (2.3%)
- Risperidon: 45 zgłoszeń (5.7%)
- Olanzapina: 49 zgłoszeń (4.1%)
- Amisulpryd: 15 zgłoszeń (6.7%)
- Kwetiapina: 16 zgłoszeń (5.2%)
- Aripiprazol: 15 zgłoszeń (10.3%)

Źródło: AW-52

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności kosztowej oceniono raporty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny:

- o „Aripiprazol (Abilify®) w terapii schizofrenii” Analiza ekonomiczna, [redacted] maj 2010,
- o „Aripiprazol (Abilify®) w terapii schizofrenii” Analiza ekonomiczna, [redacted] czerwiec 2010.

wykonano również wyszukiwania własne.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Ocenę ekonomiczną zastosowania aripiprazolu (Abilify®) w leczeniu schizofrenii **w porównaniu z risperidonem** przeprowadzono w ramach analizy typu koszty – użyteczność i koszty – konsekwencje (w oparciu o model decyzyjny uwzględniający następujące parametry: częstość występowania hiperprolaktynemii; użyteczność związaną ze zdrowiem dla stabilnej schizofrenii z hiperprolaktynemią i bez niej; koszt dzienny stosowania leku). Z uwagi na brak dowodów wskazujących na różnice w skuteczności obu leków w leczeniu schizofrenii, celem analizy było określenie wpływu różnic w częstości występowania działań niepożądanych (hiperprolaktynemii) na efektywność kosztową aripiprazolu. Analiza została przeprowadzona w dwóch horyzontach czasowych: 4-tygodniowym (w celu redukcji niepewności badań, horyzont ten odpowiadał długości 2 badań) i 5-letnim w ramach analizy wrażliwości (w celu odzwierciedlenia przewlekłego charakteru choroby, horyzont ten odpowiadał wynikom 3 badań obserwacyjnych). Nie odnaleziono wyników analiz przeprowadzonych w innych krajach, z którymi można zestawić uzyskane rezultaty.

Ocenę ekonomiczną zastosowania aripiprazolu (Abilify®) w leczeniu schizofrenii **w porównaniu z olanzapiną** wykonano w oparciu o model analizy ekonomicznej, porównujący efektywność kosztową aripiprazolu i olanzapiny w

Szwecji, wykonany przez firmę [REDAKTOWANE]. Analizę przeprowadzono w oparciu o model Markowa, w którym uwzględniono 5 stanów zdrowia pacjentów ze schizofrenią: brak zespołu metabolicznego, obecność zespołu metabolicznego, cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca, zgon. Autorzy przeprowadzili polonizację modelu w zakresie danych kosztowych i danych specyficznych dla populacji polskiej (tabele przeżycia, prawdopodobieństwo samobójstw w populacji ogólnej, wartości użyteczności w populacji ogólnej) i dostosowali raport do wymagań AOTM. Na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych stwierdzono, iż arypiprazol jest lekiem o porównywalnej skuteczności co olanzapina i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w przypadku takich działań niepożądanych jak: hipercholesterolemia, hiperprolaktynemia, sedacja, przyrost masy ciała o co najmniej 7%. Stwierdzono, iż wyniki wykonanej analizy ekonomicznej są zbieżne z wynikami 3 odnalezionych analiz ekonomicznych, wykorzystujących podobne założenia.

Tabela 16. Założenia analizy ekonomicznej

Parametr	Arypiprazol vs olanzapina	Arypiprazol vs risperidon
Populacja	Pacjenci ze schizofrenią >15 lat, średni wiek 38 lat, maksymalny wiek pacjenta w chwili zakończenia modelowania: 100 lat	Pacjenci z ustabilizowaną schizofrenią
Interwencja	Arypiprazol, dzienna dawka dobową 15 mg	Arypiprazol, śr. dawka dobową 22,83 mg
Komparator	Olanzapina dzienna dawka dobową 10 mg	Risperidon, śr. dawka dobową 6 mg
Analiza	koszty – użyteczność koszty- efektywność koszty- konsekwencje	koszty – użyteczność koszty – konsekwencje
Efekty zdrowotne	Lata życia skorygowane o jakość (QALY) zaoszczędzone lata życia, wolne od objawów choroby (LYG)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)
Perspektywa	płatnik publiczny (NFZ)	
Horyzont czasowy	Dożywotni, z założeniem zmiennego okresu podawania leczenia (ARYP lub OLZ) – przyjęto założenie, że leczenie w wariacie podstawowym trwa 2 lata	4 tygodnie – analiza podstawowa 5 lat – analiza wrażliwości
Koszty leków z punktu widzenia NFZ	Arypiprazol: 14,53 PLN/dzień Olanzapina: 7,36 PLN/dzień	Arypiprazol: 22,112 PLN/dzień Risperidon: 3,276 PPLN/dzień

Założenia uwzględnione w modelu analizy (arypiprazol vs risperidon):

- Odsetek pacjentów z hiperprolaktynemią jest stały w czasie,
- Parametry modelu oparto na danych z badań klinicznych: średnie ważone dawki leków (Tabela) i prawdopodobieństwa wystąpienia hiperprolaktynemii (2 badania: ARYP: 3,73% i RIS: 91,24%), wartość współczynnika użyteczności dla hiperprolaktynemii: -0,08863 (na podstawie wyników badania metodą handlowania czasem), spadek wartości współczynnika użyteczności dla hiperprolaktynemii: 0,089.
- Przyjęto wartość średniej użyteczności dla stabilnej schizofrenii w wysokości 0,8863 w analizie podstawowej i 0,104 i 0,082 w analizie wrażliwości,
- Uwzględnione koszty bezpośrednie leczenia obejmują koszty podawanego leku,
- Nie uwzględniono kosztów związanych z wystąpieniem hiperprolaktynemii,
- Nie uwzględniono dyskontowania w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości przyjęto stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- Nie przeprowadzono analizy konwergencji, gdyż nie odnaleziono alternatywnych modeli leczenia schizofrenii uwzględniających hiperprolaktynemię,
- Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej (nie odnaleziono długotrwałych badań, w których badano długofalowe efekty dla hiperprolaktynemii),

- Przeprowadzono analizę wrażliwości: scenariuszową (obejmującą alternatywne założenia i zestawy parametrów) i wieloczynnikową probabilistyczną (uwzględniającą niepewność II rodzaju generując metodą Monte Carlo wartości parametrów z rozkładów wokół wartości średnich dla parametrów: różnica prawdopodobieństwa wystąpienia hiperprolaktynemii (średnia=87,5, SD=2,8%) i spadek użyteczności w wyniku hiperprolaktynemii (średnia=0,089, SD=0,014%)).

Założenia uwzględnione w modelu analizy (arypiprazol vs olanzapina):

- Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z prowadzonym leczeniem (arypiprazol, olanzapina) i koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca). Koszty określono na podstawie danych NFZ i MZ i danych pochodzących z opublikowanych opracowań kosztów poszczególnych jednostek chorobowych (cukrzyca typu 2, otyłość, ChNS i nadciśnienia tętniczego) a także na podstawie założenia autorów (dyslipidemia). Dane kosztowe z publikacji skorygowano o wartość wskaźnika inflacji.
- Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano w stosunku rocznym odpowiednio o 5% i 3,5%.
- 1 cykl w modelu Markowa trwa 1 rok, pacjenci włączani do modelu znajdują się wyjściowo w stanie zdrowia: zespół metaboliczny (20,3%) lub brak zespołu metabolicznego (79,7%).
- Wiek pacjentów włączanych do analizy (38 lat) wynika z faktu, że prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 i choroby niedokrwiennej serca zostało oszacowane na podstawie metaanalizy danych z badań, w których uczestniczyli pacjenci w średnim wieku 38 lat.
- W analizie podstawowej przyjęto dzienne dawki dobowe dla arypiprazolu i olanzapiny na podstawie danych WHO, w analizie wrażliwości – na podstawie danych z badania przeprowadzonego przez firmę ██████████.
- Nie przyjęto rocznego horyzontu czasowego analizy odpowiadającego czasowi trwania obserwacji klinicznych ze względu na założoną w modelu roczną długość cyklu,
- Przyjęto założenie, że w chwili włączenia do badania odsetek pacjentów z zespołem metabolicznym jest różny od 0 i równy temu obserwowanemu w metaanalizie badań klinicznych porównujących arypiprazol z olanzapiną. W analizie przyjęto wartość średnią, ważoną liczebnością próby dla obu ramion – 20,3%.
- Przyjęto założenie, że zwiększone ryzyko zgonu z powodu cukrzycy ma miejsce po 10 latach od rozpoznania choroby.
- W modelu nie szacowano ogólnego ryzyka zgonu z powodu schizofrenii, oszacowano ryzyko zgonu z powodu samobójstwa w populacji pacjentów ze schizofrenią.
- Ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca oszacowano osobno dla pierwszego roku od diagnozy i kolejnych lat od diagnozy (2+).
- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia: (ryzyka wystąpienia) zespołu metabolicznego (ARYP: 0,279; OLZ: 0,416), cukrzycy typu 2 w populacji z i bez zespołu metabolicznego (odpowiednio 0,046 i 0,018), ChNS w populacji z i bez zespołu metabolicznego (odpowiednio 0,007 i 0,006), zgonu w populacji z i bez zespołu metabolicznego, zgonu w populacji z cukrzycą typu 2, zgonu w populacji z ChNS.
- Parametry analizy oparto na podstawie danych z przeglądów i publikacji, danych demograficznych charakteryzujących populację polską, a przy braku danych polskich – szacunków przyjętych w analizie wykonanej dla Szwecji.
- Przyjęto założenie, że pacjenci, u których wystąpi zespół metaboliczny, ChNS, cukrzyca typu 2 pozostaną w tym stanie do końca symulacji modelu (zgonu).
- Przyjęto następujące wartości użyteczności charakteryzujące populację pacjentów: ze schizofrenią (0,73 – indeks dla wielkiej Brytanii, uwzględniono korekcję jej wartości związaną z wiekiem); ze schizofrenią i cukrzycą typu 2 (0,71), ze schizofrenią, cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym – brak redukcji wartości stanu użyteczności; redukcja wartości użyteczności populacji pacjentów ze schizofrenią i zespołem metabolicznym wyniosła 0,02, ze schizofrenią i ChNS -0,051.
- Przeprowadzono probabilistyczną i jednoczynnikową analizę wrażliwości uwzględniającą zmienność parametrów opisujących model.
- Przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu w oparciu o wyniki innych odnalezionych analiz ekonomicznych i oszacowania oryginalnego modelu szwedzkiego wykonanego przez ██████████. Przeprowadzono także walidację wewnętrzną modelu.

Ograniczenia analizy (**arypiprazol vs risperidon**) podane przez Autorów:

- o Ze względu na dostępne dane kliniczne wykorzystano tylko jedno działanie niepożądane.
- o Prawdopodobieństwo wystąpienia hiperprolaktynemii oszacowano na podstawie dwóch badań klinicznych.
- o Ze względu na złożoność faktycznego procesu leczenia schizofrenii, obejmującego nawroty choroby i zmiany stosowanego leczenia, nie skonstruowano tak złożonego modelu i ograniczono się w analizie podstawowej do horyzontu czasowego 4 tygodni. Wg autorów, ze względu na porównywalność obu technologii w skuteczności i prawdopodobieństwie zaprzestania leczenia przyjęte uproszczenie nie wpływa na wnioski płynące z analizy.
- o Brak możliwości wykorzystania polskich norm użyteczności za względu na brak danych dotyczących jakości zdrowia wg EQ-5D chorych z hiperprolaktynemią.

Ograniczenia analizy (**arypiprazol vs olanzapina**) podane przez Autorów:

- o Założenie dotyczące czasu prowadzenia terapii schizofrenii jest obarczone znacznym ryzykiem błędu, w związku z brakiem jednoznacznych wytycznych;
- o Sposób oszacowania ryzyka rozwoju cukrzycy oraz ChNS (na podstawie modeli o 7,5 i 10-letnim horyzoncie czasowym) wiąże się z istotnym ograniczeniem mogącym prowadzić do istotnego niedoszacowania częstości cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca, a co za tym idzie – istotnym niedoszacowaniem kosztów wynikających z tych chorób.

Źródło: AW-53,54

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- o **Arypiprazol vs risperidon**

Nie uwzględniono horyzontu do zgonu (argumentując to powszechną w praktyce klinicznej zmianą stosowanych terapii w przypadku niepowodzenia leczenia).

- o **Arypiprazol vs olanzapina**

Autorzy analizy w niejasny sposób opisali założenia dotyczące przyjętych wartości ryzyka zgonu w populacji z i bez zespołu metabolicznego (str. 20, 22).

Nie podano, jaka była wartość ryzyka zgonu w populacji z zespołem metabolicznym uwzględniona w modelu.

Uwagi analityka

Arypiprazol vs risperidon

Analiza danych sprzedażowych risperidonu (styczeń-kwiecień 2010) wskazuje, iż dominuje opakowanie [REDAKTOWANE], koszt [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Jednakże w analizie przyjęto założenie, iż refundowane jest opakowanie [REDAKTOWANE], natomiast pozostałe opakowania pominięto, uzasadniając to tym, iż tabletki [REDAKTOWANE] są sprzedawane głównie z uwagi na korzystne działanie uspokajające [REDAKTOWANE] dawek leku, stosowane często w terapii osób w podeszłym wieku, ponadto pacjent kierując się wygodą i kosztem własnym będzie stosował tabletki [REDAKTOWANE]. Takie założenie powoduje [REDAKTOWANE] koszty terapii dla risperidonu w analizie podstawowej. Założenie uwzględniające strukturę stosowanych opakowań wg IMS zbadano w ramach wrażliwości, jednakże dla DDD RIS i ARYP, co poskutkowało [REDAKTOWANE] wartością ICER. Stosowne byłoby uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości także dawkowania leków jakie zostało przyjęte w analizie podstawowej oraz struktury stosowanych opakowań wg IMS.

Źródło: AW-41

6.2.3. Analiza ekonomiczna

6.2.4. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.4.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy ekonomicznej

Arypiprazol vs risperidon

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej.

Interwencja	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	C/E	ICER [PLN/QALY]
Arypiprazol	██████████	██████████	██████████	██████████
Risperidon	██████████	██████████	██████████	
Różnica	██████████	██████████		

Arypiprazol jest technologią ██████████ w porównaniu do risperidonu. Dodatkowy średni koszt uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi ok. ██████████

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- Dawkowanie leków według średniej wartości z 2 badań z wagami z analizy skuteczności: ARYP: 22,36 mg/dzień, RIS: 6 mg/dzień,
- Dawkowanie leków według średniej wartości z 2 badań ważonej liczbą pacjentów: ARYP: 23,05 mg/dzień; RIS: 6 mg/dzień,
- Dawkowanie leków według DDD i udział risperidonu na podstawie danych rzeczywistych: ARYP: 15 mg/dzień, RIS: 5 mg/dzień,
- Wpływ hiperprolaktynemii na użyteczność równy 0,104 QALY,
- Wpływ hiperprolaktynemii na użyteczność równy 0,082 QALY,
- Pięcioletni horyzont analizy i dyskontowanie: efekty – 3,5%, koszty – 5%,
- Pięcioletni horyzont analizy i dyskontowanie: efekty i koszty – 5%,
- Pięcioletni horyzont analizy i dyskontowanie: efekty i koszty – 0%,
- Pięcioletni horyzont analizy i dyskontowanie: efekty – 0% i koszty – 5%,

Dla większości parametrów analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy koszty – użyteczność. Największe różnice w porównaniu z analizą podstawową zaobserwowano dla parametrów:

██████████ Dawkowanie leków według DDD i udział risperidonu na podstawie danych rzeczywistych: ARYP: 15 mg/dzień, RIS: 5 mg/dzień, wartość ICER wyniosła ██████████

- Wpływ hiperprolaktynemii na użyteczność równy ██████████ QALY, wartość ICER= ██████████.

Dla pozostałych parametrów różnica dla wartości ICER w porównaniu do analizy podstawowej nie przekraczała 10%.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Uzyskano 95% przedział ufności dla ICER w postaci: ██████████). Zerowe jest prawdopodobieństwo, że arypiprazol jest technologią ██████████. Krzywa akceptowalności dla skłonności do płacenia równej 100 tys. PLN przyjmuje wartość ██████████. Wartość ██████████ przekracza dla WTP (PLN za QALY) równego ok. ██████████

Arypiprazol vs olanzapina

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej.

Interwencja	Arypiprazol	Olanzapina	zmiana	ICER/QALY	ICER/LYG
Koszty leków [PLN]	████	████	████		
Koszty leczenia zespołu metabolicznego [PLN]	████	████	████		
Koszty leczenia cukrzycy [PLN]	████	████	████		
Koszty leczenia ChNS [PLN]	████	████	████		
Koszty całkowite [PLN]	████	████	████		
QALY	████	████	████	████	
LYG	████	████	████		████

Analiza podstawowa zakładająca 2-letni czas terapii aripiprazolem lub olanzapiną wykazała, że aripiprazol jest terapią (████████████████████) w porównaniu do olanzapiny. Oszacowany przyrost QALY wyniósł █████ a LYG: █████, natomiast █████ związane z zastosowaniem aripiprazolu oszacowano na █████ w związku z █████ dla budżetu NFZ związanymi z redukcją kosztów leczenia zespołu metabolicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Analiza wykazała, że aripiprazol jest terapią (████████████████████) symulacji. W 92% przypadków symulacji aripiprazol był terapią o █████ efektywności (w tym przypadku o █████ bezpieczeństwie stosowania) w stosunku do olanzapiny. W 17% przypadków symulacji terapia aripiprazolem przy większej skuteczności była terapią █████. W 3% przypadków symulacji aripiprazol był █████. W 5% przypadków olanzapina była █████.

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości

Wartości parametrów testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości:

- o średni wiek pacjenta w chwili włączenia do modelu: 25 i 50 lat,
- o dawkowanie: ARYP: 18,27 mg, OLZ; 15,98 mg,
- o maksymalny wiek pacjenta w chwili zakończenia modelowania: 65 i 76 lat,
- o czas terapii: rok i zakres 3-5 lat,
- o dyskontowanie: (koszt/efekt): 5% / 5%; 0% / 0%; 5% / 0%,
- o ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego oszacowane dla populacji wyjściowo bez zespołu metabolicznego lub ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego dla olanzapiny zredukowane o wartość SD oszacowania, a dla aripiprazolu powiększone o wartość SD oszacowania,
- o zmienność kosztów leczenia zespołu metabolicznego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu 2: $\pm 25\%$,
- o redukcja użyteczności związanej z zespołem metabolicznym wynosi: 0 i 0,094,
- o ryzyko rozwoju cukrzycy i ChNS wynosi odpowiednio (dane LOCF): 0,016; 0,052 i 0,005; 0,007.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że aripiprazol (████████████████████) w większości testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Jedynie w przypadku wydłużenia czasu aktywnego leczenia całkowite koszty terapii aripiprazolem █████ koszty terapii olanzapiną. Wartości ICER/QALY dla 4 i 5-letniego czasu terapii wyniosły odpowiednio: █████, a wartości ICER/LYG dla 4 i 5-letniego czasu aktywnej terapii wyniosły odpowiednio: █████.

Źródło: AW-53,54

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny preparatu Abilify; ██████████, „Abilify® (Arypiprazol), w leczeniu schizofrenii”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████ maj 2010.

Źródło: AW-55

6.3.1. Metodologia oceny

Wykonana analiza ma służyć ocenie zasadności pozostawiania na dotychczasowych warunkach leku arypiprazol w wykazie leków refundowanych. W analizie przeprowadzono ocenę prawdopodobnych scenariuszy ewolucji rynku wybranych leków stosowanych we wskazaniu schizofrenia, w tym Abilify.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie czasowym 3 lat.

W analizie uwzględniono następujące scenariusze:

- Realistyczny- założono średnią, liniowo-logarytmiczną linię trendu wzrostu sprzedaży poszczególnych leków, bazując na danych historycznych IMS z lat 2005-2009 dla leków olanzapina i risperidon oraz z lat 2008-2009 dla leku arypiprazol,
- Minimalny- zastosowano funkcję logarytmiczną, dla której zmiany wartości zmiennej prognozowanej przebiegają coraz wolniej,
- Maksymalny- zastosowano funkcję liniową, która zakłada stałe zmiany wartości zmiennej prognozowanej.

Jako komparatory uwzględniono w analizie olanzapinę i risperidon. Dawki dobowe leków zostały przyjęte na podstawie DDD określonych przez WHO.

Według danych IMS liczba pacjentów aktualnie leczonych arypiprazolem w Polsce wynosi ok. ██████████. Arypiprazol wskazany jest do stosowania w leczeniu schizofrenii oraz w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem. Produkt leczniczy Abilify jest finansowany ze środków publicznych jedynie w pierwszym z wymienionych powyżej wskazań. W analizie przyjęto, iż cała sprzedaż preparatu Abilify podana przez IMS dotyczy wskazania schizofrenia.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Stwierdzono, iż jest to założenie konserwatywne ze względu na wyniki analizy efektywności klinicznej (różnice w profilu bezpieczeństwa na korzyść arypiprazolu).

Na podstawie danych historycznych IMS na temat wartości sprzedaży analizowanych leków oraz ich udziałów w rynku obliczono trendy wzrostu sprzedaży według przyjętego horyzontu czasowego lat 2010-2012. Następnie, biorąc pod uwagę określoną populację chorych kwalifikujących się do leczenia oraz koszty leczenia jednego pacjenta, określono przybliżone liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie oraz oszacowano wydatki budżetowe płatnika w kolejnych latach.

Źródło: AW-55

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w poniższym zakresie:

- Populacji badanej nie stanowią wszyscy chorzy, u których dana technologia mogłaby być zastosowana. Arypiprazol jest wskazany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią oraz w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniakalnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniakalne i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem. W analizie natomiast uwzględniono jedynie pacjentów ze schizofrenią.
- Analizę przeprowadzono tylko z perspektywy NFZ. Nie uwzględniono perspektywy pacjenta w przypadku współpłacenia za lek.

- W analizie nie przedstawiono kosztów inkrementalnych.

Źródło: AW-41

Ograniczenia analizy:

- W analizie uwzględniono jedynie scenariusz, w którym arypiprazol jest nadal finansowany ze środków publicznych.

Źródło: AW-55

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Koszty i dawki leków uwzględnionych w analizie

Produkt leczniczy	DDD [mg]	Koszt za 1 DDD [PLN]	Średni roczny koszt terapii [PLN]
Arypiprazol	15	14,53	5 302,54
Risperidon	5	2,78	1 016,46
Olanzapina	10	7,36	2 687,13

Udział w rynku poszczególnych leków w latach 2008-2009

	2008	2009
Olanzapina		
Risperidon		
Arypiprazol		

Wydatki rzeczywiste poniesione przez NFZ na refundację preparatu Abilify i wszystkie leki z grupy ATC N05 w latach 2007-04.2010.

Rok	Liczba pacjentów ogółem (schizofrenia)	Liczba opakowań (Abilify)	Kwota refundacji Abilify [PLN]	Liczba opakowań ogółem leki z grupy ATC N05 [PLN]	Kwota refundacji leków z grupy ATC N05 [PLN]
2007					
2008					
2009					
2010 do kwietnia					

Źródło: AW-9,10

Według danych NFZ kwota związana z finansowaniem produktu leczniczego Abilify wyniosła w 2009 roku [REDACTED]. Natomiast w analizie wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego kwota refundacji arypiprazolu w 2009 roku (wartość bazowa) wyniosła [REDACTED].

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ

	Wartość bazowa	2010	2011	2012
Scenariusz realistyczny [mln PLN]				
Olanzapina				
Risperidon				
Arypiprazol				
Łącznie				
Scenariusz minimalny [mln PLN]				
Olanzapina				
Risperidon				
Arypiprazol				
Łącznie				
Scenariusz maksymalny [mln PLN]				
Olanzapina				
Risperidon				
Arypiprazol				
Łącznie				

Koszt całkowity refundacji arypiprazolu z perspektywy NFZ wyniesie:

- Od [] w 2010 roku, przez [] w 2011 roku, do [] w 2012 roku według scenariusza realistycznego.
- Od [] w 2010 roku, przez [] w 2011 roku, do [] w 2012 roku według scenariusza minimalnego.
- Od [] w 2010 roku, przez [] w 2011 roku, do [] w 2012 roku według scenariusza maksymalnego.

Źródło: AW-55

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

„Często cytowane w literaturze przedmiotu badanie Catie ujawniło, iż dyskontynuacja leczenia oraz brak współpracy ze strony pacjenta są niebagatelnym problemem w leczeniu schizofrenii. Okazuje się, iż przerwanie leczenia lub zmiana terapii zdarzają się bardzo często. Wśród głównych przyczyn tego zjawiska wymienia się nie tylko nieskuteczność dotychczasowego leczenia, ale również nietolerancję działań niepożądanych czy też samodzielną decyzję pacjenta. Eksperci bardzo często wskazują, iż optymalne leczenie schizofrenii to nie tylko ograniczenie pozytywnych i negatywnych objawów, ale również zmniejszenie występowania źle tolerowanych skutków niepożądanych czy wreszcie zapewnienie samodzielności funkcjonowania jednostki, gwarantującej odpowiednią jakość życia.

W powyższym kontekście wydają się nie dziwić ostatnio opublikowane wytyczne NICE, wskazujące na potrzebę indywidualnego podejścia przy wyborze optymalnego leczenia.

Ograniczenia w poszukiwaniu efektywnej farmakoterapii mogą prowadzić do utrudnionej współpracy z pacjentem, co w konsekwencji może skutkować zwiększeniem kosztów dla systemu ochrony zdrowia. Badania dowodzą, iż roczne koszty hospitalizacji były trzykrotnie wyższe w grupie pacjentów nieprzyjmujących regularnie leków niż w grupie pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza.

Skutki nieefektywnego leczenia prowadzą również do dodatkowych obciążeń w systemie świadczeń socjalnych. U większości pacjentów choroba rozpoczyna się pomiędzy 15 a 30 rokiem życia. Wtedy występuje pierwszy epizod choroby, który komplikuje lub uniemożliwia kontynuowanie edukacji lub rozpoczynanie życia zawodowego, samodzielne kształtowanie życia rodzinnego i uczuciowego. Bardzo często są to ludzie, którzy kończą edukację, zdobyli zawód i właśnie wkraczają w życie zawodowe. Kształtują właśnie swoje życie rodzinne i uczuciowe. Jedynie u 10% pacjentów występuje jeden epizod. U przeważającej większości jest to choroba przewlekła, która trwa przez całe ich życie. Bardzo dużym problemem wśród chorych na schizofrenię jest bezrobocie. Zgodnie z opinią ekspertów tylko 2% chorych leczonych na schizofrenię jest aktywnych zawodowo, 80% jest zdolna do podjęcia zatrudnienia, a 90% stara się podjąć pracę. Większość chorych pobiera renty socjalne, które zwykle nie pozwalają na samodzielną egzystencję. Dlatego też utrzymanie osób chorych na schizofrenię i opieka nad nimi spoczywa zazwyczaj na rodzinie. W przedziale wiekowym 25-45 lat schizofrenia jest drugą przyczyną uzyskiwania świadczeń rentowych.

Ograniczenie dostępu do aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych może zatem skutkować dodatkowymi wydatkami na zasiłki chorobowe, renty socjalne oraz inne koszty, ponoszone w ramach ubezpieczenia społecznego. Trudno jest jednoznacznie oszacować ewentualne dodatkowe koszty ponoszone w ramach ubezpieczenia społecznego,

gdyż nie wiadomo dokładnie ilu pacjentów mogłoby przerwać leczenie i nie kontynuowało go, ilu pacjentów przeszłoby na inne alternatywne terapie, jak również u ilu pacjentów wystąpiłyby różne działania niepożądane wynikające ze zmiany terapii.

Od grudnia 2007 r., czyli od momentu wprowadzenia na listy refundacyjne nowych leków atypowych, zapewniono możliwość doboru terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta tak jak to ma miejsce w innych rozwiniętych krajach na świecie. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych: *„Celem terapii jest pełne funkcjonowanie pacjenta w sferze społecznej, zawodowej i osobistej. Niezmiernie ważne jest podejście indywidualne do każdego pacjenta, jest to choroba tak ciężka i tak trudna w leczeniu, że wszelkie środki, które mogą ułatwiać a nie przeszkadzać w prowadzeniu terapii są niezbędne i bardzo pożądane. Dlatego dostęp do nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych jest absolutnie podstawową kwestią jeżeli chodzi o leczenie farmakologiczne”*. Powszechną opinią wśród psychiatrów jest również to, iż: *„z uwagi na trudne położenie pacjentów chorujących na schizofrenię, nie są oni w stanie pozwolić sobie na leczenie lekami, które kosztują ich więcej niż opłata ryczałtowa.”*

Tak jak wspomniano już wcześniej, w leczeniu schizofrenii często dochodzi do zmian stosowanego leczenia, różne leki wykazują różną skuteczność i profil bezpieczeństwa w zależności od leczonych pacjentów. Ponadto, leczenie schizofrenii nie kończy się w momencie ustabilizowania się stanu chorego, ale jest w dalszym ciągu kontynuowane (leczenie podtrzymujące). Polskie wytyczne leczenia schizofrenii wskazują, że leczenie podtrzymujące należy kontynuować tym lekiem, którym terapia przyniosła efekt w momencie wystąpienia pierwszego epizodu lub zaostrzenia choroby.

W rekomendacjach leczenia schizofrenii wskazuje się, że w leczeniu tej choroby konieczne jest zapewnienie ciągłości terapii. Zmiana aktualnej sytuacji związanej z dostępem do farmakoterapii, ukształtowanej w grudniu 2007r. będzie niekorzystnie wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej dotychczas opieki medycznej, może prowadzić do dyskontynuacji leczenia i nawrotów choroby, w końcu może oddziaływać na prawa nabyte pacjenta.

Badania wykonane w innych krajach UE pokazują, iż członek rodziny spędza średnio od 6 do 9 godzin dziennie opiekując się chorym na schizofrenię. Ograniczenie w wyborze optymalnego leczenia może skutkować wystąpieniem zaostrzeń choroby. To z kolei zwiększa całkowite koszty leczenia oraz zmusza osoby opiekujące się chorymi do zwiększenia kontroli nad nimi, między innymi poprzez kontrolę regularnego przyjmowania dawek leków.”

Źródło: AW-55

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, użyteczny w leczeniu schizofrenii. Dobry profil objawów ubocznych – nie powoduje zwiększenia stężenia prolaktyny (a nawet poziom ten może obniżyć), przyrostu wagi, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej ani istotnych objawów pozapiramidowych. Powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi skuteczną alternatywę dla chorych na schizofrenię, u których w trakcie leczenia neuroleptykami typowymi i atypowymi występują objawy niepożądane. AW-6

„Arypiprazol – jeden z podstawowych atypowych leków przeciwpsychotycznych, o unikalnym mechanizmie działania, korzystnym profilem działań niepożądanych. Stwarza możliwości terapeutyczne u chorych obciążonych chorobami somatycznymi, powikłaniami wynikającymi z poprzednich kuracji. Powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii. „Stosowanie przeciwpsychotycznych leków 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-7

„Abilify (arypiprazol): lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, różniący się w działaniu farmakologicznym od pozostałych leków II generacji (tzw. częściowy agonista receptorów D2 i 5HT1A oraz antagonist 5HT2) dzięki czemu ma działanie antypsychotyczne oraz aktywizujące. Wskazany u chorych z dominującym spowolnieniem psychoruchowym, wycofanych społecznie, mało aktywnych. Są to unikalne właściwości działania klinicznego, które nie mogą być zastąpione przez inne leki. Abilify (arypiprazol) powinien być finansowany ze względu na unikalny profil działania klinicznego.” AW-5

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza skuteczności klinicznej

Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami odnotowano w przypadku średniej różnicy liczby punktów w skali PANSS ogółem dla 8 i 28 – tygodniowego okresu obserwacji na korzyść olanzapiny (średnia różnica liczby punktów wyniosła odpowiednio: MD=(95% CI) 4,60 (1,02; 8,18), p=0,01 oraz MD=4,20 (0,10; 8,30), p=0,04). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy mierzonej w skali PANSS-N, PANSS-P oraz średniej różnicy liczby punktów w skali CGI.

Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie podtrzymujące

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do średniej różnicy liczby punktów w skali CGI-I na korzyść olanzapiny, wyniosła ona MD (95%CI)= 0,65 (0,22; 1,08), p=0,003. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej różnicy liczby punktów w skali CGI-S.

Ocena skuteczności arypiprazolu względem olanzapiny – leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem schizofrenii

Do analizy włączono jedno 5-dniowe badanie (Kinon 2008), w którym uczestniczyli pacjenci z zaostrzoną schizofrenią. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej różnicy liczby punktów w skalach oceny nasilenia objawów PANSS-EC i BPRS (objawy pozytywne).

Ocena skuteczności arypiprazolu względem risperidonu

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w przypadku średniej różnicy liczby punktów w skalach: PANSS, CGI-C, CGI-S oraz w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie.

Ocena bezpieczeństwa

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem:

- arypiprazolu i olanzapiny:

- przedwczesna rezygnacja z badania ogółem i z powodu nieskuteczności terapii, wystąpienie objawów pozapiramidowych, zespołu pozapiramidowego, akatyzi, bezsenności, nudności, wymiotów i bólów głowy, bólów w nadbrzuszu, zmiany poziomu trójglicerydów na czczo na korzyść komparatora;

- występowanie przyrostu masy ciała, istotnego klinicznie przyrostu masy ciała ($\geq 7\%$), hiperprolaktynemii i nowo zdiagnozowanej hiperprolaktynemii, obniżenia poziomu cholesterolu HDL, podwyższenia poziomu cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów, depresji, senności, uspokojenia, wzrostu apetytu i suchości w jamie ustnej na korzyść arypirazolu;

o arypirazolu i olanzapiny (leczenie podtrzymujące):

- występowanie hiperprolaktynemii, zmiana masy ciała, zmiana poziomu cholesterolu HDL, całkowitego, nie-HDL oraz trójglicerydów na czczo na korzyść arypirazolu;

o arypirazolu i olanzapiny (leczenie pobudzenia u chorych z zaostrzeniem):

- zmiany poziomu trójglicerydów na czczo, zmiany poziomu glukozy i zmiany poziomu prolaktyny na korzyść arypirazolu,

o arypirazolu i risperidonu

- występowanie hiperprolaktynemii, zapalenia śluzówki nosa, tachykardii, hipertonii, zmiany poziomu cholesterolu całkowitego na czczo, zmiana poziomu prolaktyny, zmiana długości odcinka QTc na korzyść arypirazolu.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem:

o arypirazolu i olanzapiny

- średniej zmiany masy ciała, wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego, wzrostu poziomu LDL cholesterolu, wzrostu poziomu trójglicerydów, średniej zmiany poziomu prolaktyny, średniej zmiany długości odcinka QTc, zmiany obwodu talii, zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, zmiany poziomu HbA1c, zmiany poziomu cholesterolu HDL na korzyść arypirazolu,

Analiza ekonomiczna

o **Arypiprazol vs risperidon**

Wyniki analizy podstawowej

Arypiprazol jest technologią [REDAKTOWANE] w porównaniu do risperidonu. Dodatkowy średni koszt uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi [REDAKTOWANE]

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Dla większości parametrów analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy koszty– użyteczność. Największe różnice w porównaniu z analizą podstawową zaobserwowano dla parametrów:

• Dawkowanie leków według DDD i udział risperidonu na podstawie danych rzeczywistych: ARYP: 15 mg/dzień, RIS: 5 mg/dzień, wartość ICER wyniosła [REDAKTOWANE]

• Wpływ hiperprolaktynemii na użyteczność równy [REDAKTOWANE] QALY, wartość ICER=[REDAKTOWANE]

Dla pozostałych parametrów różnica dla wartości ICER w porównaniu do analizy podstawowej nie przekraczała [REDAKTOWANE]

o **Arypiprazol versus olanzapina**

Wyniki analizy podstawowej

Analiza podstawowa zakładająca 2-letni czas terapii arypirazolem lub olanzapiną wykazała, że arypirazol jest terapią [REDAKTOWANE] w porównaniu do olanzapiny. Oszacowany przyrost QALY wyniósł [REDAKTOWANE] a LYG: [REDAKTOWANE] natomiast [REDAKTOWANE] związane z zastosowaniem arypirazolu oszacowano na [REDAKTOWANE] w związku z [REDAKTOWANE]; dla budżetu NFZ związanymi z redukcją kosztów leczenia zespołu metabolicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że arypirazol pozostaje terapią [REDAKTOWANE] w większości testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Jedynie w przypadku wydłużenia czasu

aktywnego leczenia całkowite koszty terapii arypiprazolem [redacted] terapii olanzapiną. Wartości ICER/QALY dla 4 i 5-letniego czasu terapii wyniosły odpowiednio: [redacted], a wartości ICER/LYG dla 4 i 5-letniego czasu aktywnej terapii wyniosły odpowiednio: [redacted].

Analiza wpływu na budżet

Koszt całkowity refundacji arypiprazolu z perspektywy NFZ wyniesie:

- Od [redacted] w 2010 roku, przez [redacted] w 2011 roku, do [redacted] w 2012 roku według scenariusza realistycznego.
- Od [redacted] w 2010 roku, przez [redacted] w 2011 roku, do [redacted] 2012 roku według scenariusza minimalnego.
- [redacted] w 2010 roku, przez [redacted] w 2011 roku, do [redacted] w 2012 roku według scenariusza maksymalnego.

-
- AW-27. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, luty 2004.
- AW-28. Rekomendacja CEDAC, 27 kwiecień 2010.
- AW-29. Rekomendacja HAS, grudzień 2004, tabletki powlekane 10 mg i 15 mg.
- AW-30. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium (SMC), 7 listopad 2008, 10 czerwiec 2005, 9 sierpień 2004.
- AW-31. Rekomendacja PTAC (Nowa Zelandia) 10 maj 2007.
- AW-32. Rekomendacja PBAC listopad 2005.
- AW-33. „Arypiprazol (Abilify) w leczeniu schizofrenii, analiza problemu decyzyjnego”, [redacted], kwiecień 2010.
- AW-34. Finasowanie Abilify - Australia
- AW-35. Finasowanie Abilify - Francja
- AW-36. Finasowanie Abilify - Belgia
- AW-37. Finasowanie Abilify - Czechy
- AW-38. Finasowanie Abilify - Finlandia
- AW-39. Finasowanie Abilify - Słowacja
- AW-40. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu w leczeniu schizofrenii”, przegląd systematyczny wersja 1.0, [redacted], kwiecień 2010.
- AW-41. Zgodność z wytycznymi, Abilify (aripiprazol).
- AW-42. Skala PANSS-EC – opis.
- AW-43. Skala BPRS - opis.
- AW-44. Skala CGI – opis.
- AW-45. J. Nielsen, S. Skadhede, C. U. Correll, Neuropsychopharmacology 2010. 35, 1997-2004.
- AW-46. Increased Mortality in Patients with Dementia-Related Psychosis, FDA wrzesień 2006.
- AW-47. Fatal stroke with aripiprazole, Rev Prescrire marzec 2005, 25 (259); 197.
- AW-48. Rev Prescrire marzec 2005, 25 (259); 181-186.
- AW-49. Aripiprazole treatment and prevention of manic episodes; just another neuroleptic, Rev Prescrire listopad 2008, 28 (301); 814.
- AW-50. Aripiprazole and adolescent schizophrenia Rev Prescrire październik 2009, 29 (312); 729.
- AW-51. Acute agitation: no therapeutic advantage with aripiprazole, Rev Prescrire styczeń 2010, 30 (315); 30-61.
- AW-52. Aripiprazole and Neuroleptic Malignant Syndrome, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Volume 26, Number 2, April 2007.
- AW-53. „Arypiprazol (Abilify®) w terapii schizofrenii”, Analiza ekonomiczna, [redacted], maj 2010.
- AW-54. „Arypiprazol (Abilify®) w terapii schizofrenii”, Analiza ekonomiczna, [redacted], czerwiec 2010.
- AW-55. „Abilify® (Arypiprazol), w leczeniu schizofrenii”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [redacted], maj 2010.