

Rekomendacja nr 39/2010

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 29 listopada 2010 r.

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify (aripiprazolum) wskazanie: schizofrenia”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Abilify (aripiprazolum) wskazanie: schizofrenia”, z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „abilify- aripiprazolum – wskazanie: schizofrenia”.

Prezes przychyliła się do uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż aripiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.¹

W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów.¹

Prezes Agencji przychyliła się do powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej.

Problem zdrowotny

Schizofrenia (kod ICD-10: F20-F29) jest definiowana jako zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości. Zaburzenia schizofreniczne cechują się w ogólności podstawowymi i charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i spostrzegania oraz niedostosowanym i spłyconym afektem.

Schizofrenia jest bardzo ciężką, przewlekłą chorobą psychiczną powodującą 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.²

W przebiegu schizofrenii obserwuje się objawy: pozytywne – czyli wytwórcze (urojenia, omamy, zaburzenia mowy, dezorganizację zachowania lub objawy katatonii), negatywne – ubytkowe (wypalenie, wycofanie się z życia społecznego, brak odczuwania emocji, uczucie obcości, inności, brak motywacji do działania), depresyjne oraz zaburzenia funkcji poznawczych.

Schizofrenia charakteryzuje się wysoką chorobowością, przewlekłym i wyniszczającym przebiegiem oraz częstą koniecznością hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów. Trudne jest też jej leczenie – u 60–80 % pacjentów dochodzi do nawrotu choroby.³

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.²

Początek choroby najczęściej występuje 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 mikrouszkodzeń mózgu, zakażeń, teorie biochemiczne (dopaminowa, serotoninowa, glutaminowa, noradrenalinowa i inne) oraz teorie genetyczne. Istnieje pewna rodzinna skłonność do zaburzeń psychiatrycznych, ale nie można z całą pewnością uznać, że schizofrenia jest chorobą dziedziczną. Pewną rolę przypisuje się czynnikom rodzinnym, warunkom wychowawczym, czynnikom środowiskowym, uważanym jednak za czynniki predysponujące, a nie przyczynę schorzenia.⁴

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.^{3,4}

Szacunkowo liczba chorych na schizofrenię w Polsce to 380 000, z czego ok. 250 000 jest leczonych farmakologicznie, z których ok. 20% (czyli około 50 000 osób) powinno przyjmować leki II generacji.⁵

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie farmakologiczne schizofrenii polega na indywidualnym doborze leku dla potrzeb chorego.⁵

Obecnie w leczeniu farmakologicznym schizofrenii stosuje się leki przeciwpsychotyczne I generacji (klasyczne) oraz leki przeciwpsychotyczne II generacji (■)⁵.

Standardy leczenia wskazują, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji, 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 2 próbach stosowania leku II generacji zaleca się podanie leku klasycznego. W przypadku ponownego niepowodzenia terapeutycznego zaleca się terapię ■. Leczenie kombinowane (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 użyte jedynie wówczas, gdy monoterapia okaże się nieskuteczna.¹

Opis wnioskowanego świadczenia

Arypiprazol (kod ATC: N05AX12) zarejestrowany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej 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.⁶

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 hipoaktywności 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.⁶

Jako najistotniejszy z argumentów przemawiających za finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii eksperci kliniczni^{2, 5} wskazują ten, że stosowanie przeciwpsychotycznych leków atypowych poprawia współpracę chorego z lekarzem. Ponadto zmniejsza prawdopodobieństwo odstawienia leku przez chorego, sprzyja uzyskaniu remisji w zakresie objawów negatywnych i poznawczych schizofrenii, co prowadzi do powrotu do aktywności zawodowej.

Arypiprazol – jeden z podstawowych atypowych leków przeciwpsychotycznych, o unikalnym mechanizmie działania, korzystnym profilu działań niepożądanych - stwarza możliwości terapeutyczne u chorych obciążonych chorobami somatycznym i powikłaniami wynikającymi z poprzednich kuracji.⁷

Jako lek przeciwpsychotyczny nowej generacji posiada 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.²

Efektywność kliniczna

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono 7 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do raportu, porównujących skuteczność arypiprazolu do ■■■ z wykorzystaniem powszechnie stosowanych w psychiatrii skal⁸ jako narzędzi oceny stanu psychicznego pacjenta, redukcji objawów choroby, nasilenia objawów i odpowiedzi na leczenie oraz funkcjonowania pacjentów. Okres obserwacji wynosił od 5 dni do 52 tyg., badania w skali Jadad uzyskały od 2 do 5 punktów. Wyniki badań pierwotnych uzupełniono o wyniki badań wtórnych.

W przedstawionych badaniach⁸ nie wykazano istotnej klinicznie przewagi arypiprazolu nad ■■■ w efektywności mierzonej skalami PANSS i CGI.⁸

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach⁸ porównujących skuteczność arypiprazolu do ■■■ z wykorzystaniem powszechnie stosowanych w psychiatrii skal⁸, jako narzędzi oceny stanu psychicznego pacjenta, redukcji objawów choroby, nasilenia objawów i odpowiedzi na leczenie oraz funkcjonowania pacjentów, nie wykazano istotnej klinicznie przewagi arypiprazolu nad ■■■ w efektywności mierzonej skalami PANSS i CGI.⁸

Częstość występowania przyrostu masy ciała, istotnego klinicznie przyrostu masy ciała, hiperprolaktynemii, poziomu cholesterolu i trójglicerydów na czczo przemawiają na korzyść arypiprazolu względem ■■■.⁸

W porównaniu z ■■■ odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść arypiprazolu w odniesieniu do częstości występowania hiperprolaktynemii.⁸

Przeciwko finansowaniu przedmiotowej technologii ze środków publicznych jeden z ekspertów² podkreśla argument, że leki przeciwpsychotyczne typowe i inne leki drugiej generacji są refundowane dla chorych na schizofrenię. Pozostali eksperci^{4, 7} wskazują na brak argumentów przemawiających za nie finansowaniem tej technologii medycznej.

Ocena bezpieczeństwa przygotowana przez podmiot odpowiedzialny została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań RCT oraz uzupełniona wynikami badań obserwacyjnych oraz wynikami PSUR. Obejmowała porównania względem ■■■.⁸

Dla trzech okresów obserwacji (52 tyg., 28 i 26 tyg.), częstość przedwczesnej rezygnacji z badania ogółem i z powodu nieskuteczności terapii w porównaniu do ■■■ była istotnie większa w grupie leczonej arypiprazolem, podobnie, jak częstość występowania objawów pozapiramidowych, akatyzi, bezsenności, nudności.

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, nieskuteczności terapii, pozapiramidowych działań niepożądanych dla 52 tygodniowego okresu obserwacji.⁸

W leczeniu podtrzymującym (badanie z 16 tygodniowym okresem obserwacji), istotną statystycznie różnicę na korzyść arypiprazolu odnotowano w odniesieniu do częstości występowania hiperprolaktynemii oraz 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.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w częstości występowania punktu końcowego przedwczesne zakończenie udziału w badaniu – działania niepożądane.⁸

Ocena bezpieczeństwa arypiprazolu względem ■■■ w leczeniu pobudzenia u chorych z zaostrzeniem wykazała różnice istotne statystycznie w odniesieniu do zmiany poziomu trójglicerydów na czczo, zmiany poziomu glukozy i zmiany poziomu prolaktyny na korzyść arypiprazolu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania przedwczesnej rezygnacji z badania ogółem i z powodu działań niepożądanych.⁸

W porównaniu z ■■■ odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść arypiprazolu w odniesieniu do częstości występowania hiperprolaktynemii, zapalenia śluzówki nosa, tachykardii, hipertonii. W przypadku rezygnacji pacjentów z badania ogółem z powodu nieskuteczności terapii i działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.⁸

Ocena bezpieczeństwa wykonana na podstawie innych odnalezionych informacji wskazała na występowanie działań niepożądanych o podłożu sercowo-naczyniowym.⁸

Efektywność kosztowa

Ocenę ekonomiczną zastosowania aripiprazolu w leczeniu schizofrenii w porównaniu z [] przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność i koszty-konsekwencje. 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.

W porównaniu do [] aripiprazol jest technologią kosztowo-efektywną, gdzie dodatkowy średni koszt uzyskania jednego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi ok. 88 tys. złotych (ICER (PLN/QALY)).⁸

Oдноśnie porównania z [] analiza podstawowa w dwuletnim horyzoncie czasowym wskazała, że aripiprazol jest terapią dominującą (tańszą i bardziej efektywną), i pozostaje nią w większości testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Oszacowany przyrost QALY wynosi 0,09, a LYG: 0,05. Oszczędności związane z zastosowaniem aripiprazolu oszacowano na 3 143 złote w związku z oszczędnościami dla płatnika publicznego związanymi z redukcją kosztów leczenia zespołu metabolicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że aripiprazol pozostaje terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) w większości testowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Jedynie w przypadku wydłużenia czasu aktywnego leczenia ponad 4 lata całkowite koszty terapii aripiprazolem przewyższają koszty leczenia [].⁸

Analiza wpływu na budżet płatnika została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w trzyletnim horyzoncie czasowym. Jako komparatory uwzględniono w analizie []. Dawki dobowe leków zostały przyjęte na podstawie DDD określonych przez WHO.

Według danych IMS liczba pacjentów aktualnie leczonych aripiprazolem w Polsce wynosi ok. [] osób.

Aripiprazol 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 aripiprazolem.

Produkt leczniczy aripiprazol jest finansowany ze środków publicznych jedynie w pierwszym z wymienionych powyżej wskazań.

Z uwagi na różnice w profilu bezpieczeństwa na korzyść aripiprazolu w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.⁸

Według scenariusza realistycznego (gdzie założono średnią, liniowo-logarytmiczną linię trendu wzrostu sprzedaży poszczególnych leków, bazując na danych historycznych IMS z lat 2005-2009 dla leków [] oraz z lat 2008-2009 dla leku aripiprazol) koszt całkowity refundacji aripiprazolu z perspektywy płatnika publicznego wyniesie: od ok. [] w 2010 roku, przez ok. [] w 2011 roku, do ok. [] w 2012 roku.⁸

Według scenariusza maksymalnego (zastosowano funkcję liniową, która zakłada stałe zmiany wartości zmiennej prognozowanej), całkowity koszt refundacji wyniesie od ok. [] w 2010 roku, przez ok. [] w 2011 roku, do ok. [] w 2012 roku.⁸

Zalecenia Prezesa dotyczące poziomu lub sposobu finansowania rekomendowanych technologii

Oдноśnie poziomu lub sposobu finansowania przedmiotowej technologii, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, należałoby rozważyć dostosowanie poziomu ceny leku do ceny najniższej spośród pozostałych leków przeciwpsychotycznych II generacji. Równocześnie Prezes Agencji podtrzymuje dotychczasowy poziom refundacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09), dotyczącego przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do technologii lekowej „Abilify-apiprazol-wskazanie: schizofrenia”, zmodyfikowanego zleceniem z dnia 21 października 2009 r. MZ-PLE-460-8365-93/GB/09 w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków ich realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Abilify (aripiprazolum) wskazanie: schizofrenia” na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Piśmiennictwo

¹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 81/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji gwarantowanego „Abilify – aripiprazolum – wskazanie: schizofrenia”;

² Opinia prof. dr hab. ■■■, Kierownika Kliniki Psychiatrii Dorosłych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w ■■■, z dnia 20.01.2010 r.

³ Schizofrenia w Polsce „Biała księga”, raport, maj 3/2006.

⁴ Schizofrenia - leczenie i rehabilitacja, Joanna Meder, Przewodnik lekarza.

⁵ Opinia prof. dr hab. ■■■, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ■■■, otrzymana dnia 13 stycznia 2010 r.

⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego.

⁷ Opinia prof. ■■■, Kierownika Kliniki Psychiatrii ■■■, z dnia 9.02.2010 r.

⁸ Abilify (Arypiprazol) w leczeniu schizofrenii. Raport Nr: AOTM-OT-0240.