



---

**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”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify – aripiprazolum – wskazanie: schizofrenia”.

**Uzasadnienie stanowiska**

Arypiprazol 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.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8365-93/GB/09) z dnia 21 października 2009r.

**Problem zdrowotny**

Schizofrenia jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości. W przebiegu schizofrenii obserwuje się objawy pozytywne – czyli wytwórcze (urojenia, omamy, zaburzenia mowy, dezorganizacja 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. Przebieg zaburzeń schizofrenicznych może być ciągły lub epizodyczny, z postępującym lub stabilnym deficytem, albo też może to być jeden, lub więcej epizodów z pełną, lub częściową remisją. Rozpoznanie schizofrenii nie należy stawiać, jeżeli obecne są liczne objawy depresyjne lub maniakalne, 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. <sup>1</sup>

**Obecna standardowa terapia**

Standardy leczenia wskazują, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji: risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, zyprazydon, aripiprazol, 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 klozapiną. 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.<sup>2</sup>

### **Proponowana terapia**

Arypiprazol charakteryzuje się 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.<sup>3</sup>

Arypiprazol zarejestrowany jest w schizofrenii u dorosłych i u młodzieży w wieku 15 lat i starszej oraz 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. Oceniany wniosek dotyczył zastosowania arypiprazolu w leczeniu schizofrenii.<sup>3,4</sup>

Arypiprazol stosuje się początkowo w dawce 10mg lub 15mg/dobę, z dawką podtrzymującą 15 mg/dobę, niezależnie od posiłków. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 30mg.<sup>3</sup>

Arypiprazol był już oceniany przez Radę Konsultacyjną w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej i uzyskał pozytywną, ale warunkową rekomendację do finansowania ze środków publicznych.<sup>5</sup>

Arypiprazol jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu schizofrenii.<sup>4</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT, porównujących arypiprazol do olanzapiny i risperidonu, neuroleptyków II generacji. Włączone RCT miały różny czas trwania (od 5 dni do 52tyg.) i charakteryzowały się zróżnicowaną wiarygodnością. Skuteczność leczenia badano za pomocą ogólnie przyjętych w psychiatrii skal nasilenia objawów schizofrenii lub ogólnego stanu pacjenta (m.in. PANSS, CGI). Wyniki przeglądu systematycznego poparto wynikami doniesień wtórnych opublikowanych w literaturze. Większość wyników badań

przedstawiono jako zmiany punktacji w odpowiedniej skali bez podania klinicznej istotności takich zmian.

W przedstawionych badaniach nie wykazano klinicznie istotnej przewagi aripiprazolu nad olanzapiną i risperidonem w efektywności mierzonej skalami PANSS lub CGI. <sup>4</sup>

Włączone do analizy doniesienia wtórnie nie wniosły nowych, istotnych informacji na temat efektywności klinicznej aripiprazolu. <sup>4</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem badań RCT, obserwacyjnych, wyników rejestru klinicznego oraz innych dostępnych doniesień dotyczących stosowania neuroleptyków atypowych. <sup>4</sup>

W porównaniu do olanzapiny, pacjenci leczeni aripiprazolem istotnie częściej rezygnowali z kontynuowania leczenia, m.in. z powodu braku skuteczności terapii. Nie obserwowano takich różnic w porównaniu do risperidonu. <sup>4</sup>

W badaniach RCT i obserwacyjnych, w porównaniu do komparatorów, aripiprazol powodował mniej działań niepożądanych związanych z zaburzeniami metabolicznymi oraz hormonalnymi (hiperprolaktynemia). M.in. stosowanie aripiprazolu wiązało się z niższą szansą wystąpienia cukrzycy w porównaniu do innych neuroleptyków (klasycznych i II generacji) – OR 0,51 (95% CI: 0,33; 0,80). <sup>4</sup>

Stosowanie neuroleptyków II generacji (w tym aripiprazolu) u pacjentów z demencją powiązaną z psychozami wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, głównie w mechanizmie sercowo-naczyniowym. <sup>4</sup>

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

Przedstawiono dwie różne analizy ekonomiczne: dożywotnią analizę kosztów-użyteczności stosowania aripiprazolu zamiast olanzapiny przez okres 2 lat oraz uproszczoną, 4-tygodniową analizę kosztów-użyteczności stosowania aripiprazolu zamiast risperidonu, obie przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego. <sup>4</sup>

W porównaniu do olanzapiny, terapia aripiprazolem była dominująca, przede wszystkim ze względu na mniejsze koszty leczenia zespołu metabolicznego i jego powikłań. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że terapia z zastosowaniem aripiprazolu w 75% symulacji była terapią dominującą. Aripiprazol przestawał być terapią dominującą w sytuacji dłuższego okresu leczenia – powyżej 4 lat. <sup>4</sup>

W porównaniu do risperidonu uzyskano ICUR na poziomie ok. 88tys złotych/QALY, a wynik analizy wrażliwości był stały dla większości testowanych parametrów. <sup>4</sup>

Analiza wpływu na budżet wykazała, że kontynuacja finansowania aripiprazolu w leczeniu schizofrenii wiązałaby się z następującymi kosztami: 42,94mln złotych w 2010 roku; 52,47mln złotych w 2011 roku do 61,35mln złotych w 2012 roku. Koszty te wahały się w zależności od przyjętej metodyki analizy do maksymalnych: 45,75mln złotych w 2010 roku, przez 59,21mln złotych w 2011 roku, do 72,67mln złotych w 2012 roku. <sup>4</sup>

PBAC i SMC rekomendują finansowanie ze środków publicznych aripiprazolu w leczeniu schizofrenii natomiast CEDAC nie rekomenduje finansowania aripiprazolu w tym wskazaniu. <sup>6,7,8</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Zdaniem Rady, 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, generujących zróżnicowane koszty dla płatnika publicznego.

### **Piśmiennictwo:**

1. Meder J., Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza.
2. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Standardy farmakoterapii schizofrenii. Psychiatria Polska 2006, tom XL, nr 6, str: 1171-1205.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abilify
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Stanowisko nr 29/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania aripiprazolu (Abilify®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej
6. November 2005 PBAC Outcomes - Positive Recommendations
7. SMC Aripiprazole (Abilify®) Bristol-Myers Squibb / Otsuka. No. 95/049. August 2004
8. CEDAC Final Recommendation: ARIPIPRAZOLE (Abilify – Bristol-Myers Squibb Canada) Indication: Schizophrenia and Related Psychotic Disorders – April 27, 2010