



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0248

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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy analiz przedłożonych przez wnioskodawcę:

- [REDACTED] „Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu (SERDOLECT) z haloperidolem oraz rysperydonem w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego” [REDACTED] 2010
- [REDACTED] „Analiza koszty–użyteczność sertindolu (preparat Serdolect) w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego.” [REDACTED] 2010
- [REDACTED] „Preparat Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii- analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [REDACTED] 2010.

Zastosowane skróty:

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	Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii	1
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.	Liczebność populacji wnioskowanej	13
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	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	14
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	14
2.3.2.	Komparatory	15
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	15
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję	15
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	16
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	16
3.	Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	17
3.1.	Opinie ekspertów	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	23
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	23
6.	Wskazanie dowodów naukowych	24
6.1.	Analiza kliniczna	24
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	24
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	25
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	25
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	25
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	25
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	34

6.1.3.2.1. Informacje z raportu	34
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	39
6.2. Analiza ekonomiczna.....	41
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej	41
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	41
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	42
6.2.3.1. Informacje z raportu	42
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	48
6.3.1. Metodologia oceny	48
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	49
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	50
6.3.3.1. Informacje z raportu	50
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	53
7. Podsumowanie	55
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	55
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	55
8. Załączniki	58

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 29.10.2009r. MZ-PLE-460-8365-103/GB/09
19.11.2009r. MZ-PLE-460-8365-121/GB/09

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

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Serdolect (sertindol) we wskazaniu schizofrenia

Typ zlecenia:

- 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:

sertindol (Serdolect®)

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

schizofrenia

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Lundbeck Poland Sp. z o. o.

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. Aripiprazol (Aripiprazolum)

- Abilify / OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD, WIELKA BRYTANIA

10. Olanzapina (Olanzapinum)

- Lanzapin (Olanzapin Nuclus) / 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
- Zapilux / 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

11. 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
 - Rispofren / 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
 - Ziperid / ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
13. **Zyprazydon** (Ziprasidonum)
- Zeldox / PFIZER POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
 - Zypsila / KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
14. **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
15. **Flufenazyna** (Fluphenazinum)
- Mirenil / JELFA S.A. P.F., POLSKA

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 – sertindol (Serdolect) we wskazaniu schizofrenia na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h Ustawy na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-103/GB/09) oraz z dnia 19 listopada 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-121/GB/09).

Źródło: AW- 1 oraz AW-2

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

Tabela 1. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących leków przeciwpsychotycznych we wskazaniu schizofrenia. (Źródło: <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 2010 r.	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 2009 r.	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 (Ketrel®)	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.

2.1. Problem zdrowotny

Schizofrenia (kod ICD-10: F20-F20.9) jest to 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 splecionym 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 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.

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 20–40 lat. Przyczyny choroby nie są do końca znane, wśród teorii mówiących o przypuszczalnych przyczynach choroby 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 proc. 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. Zapadalność na schizofrenię wynosi od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie.

Źródło: AW-3 oraz AW-4

Wyróżnia się następujące typy schizofrenii: typ paranoidalny, typ hebefreniczny, typ katatoniczny, typ niezróżnicowany, depresja poschizofreniczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, inne postacie schizofrenii. 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

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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

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.

Źródło: AW-6

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.

Źródło: AW-3

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Sertindol- lek przeciwpsychotyczny

Klasyfikacja ATC: N05AE03

Sertindol jest wskazany w leczeniu schizofrenii.

Ze względu na bezpieczeństwo dotyczące układu krążenia, sertindol należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego. Nie należy go stosować w sytuacjach nagłych, w celu szybkiego złagodzenia objawów u pacjentów z ostrymi zaburzeniami.

Działanie przeciwpsychotyczne sertindolu wynikać może z jego selektywnego działania hamującego na neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego oraz zrównoważonego działania hamującego na ośrodkowe receptory dopaminergiczne D2 i receptory serotoninergiczne 5HT2 oraz receptory alfa 1 adrenergiczne.

Dawkowanie:

Sertindol podaje się doustnie raz na dobę, z posiłkami lub niezależnie od posiłków.

Monitorowanie EKG wymagane jest przed oraz w trakcie leczenia sertindolem. Badania kliniczne wykazały, że sertindol wydłuża odstęp QT w większym stopniu niż niektóre leki przeciwpsychotyczne. Średnie wydłużenie odstępu QT jest większe podczas podawania dawek w górnej granicy zalecanego zakresu dawkowania (20mg i 24mg). Wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) podczas stosowania pewnych leków wiąże się z możliwością wywołania przez nie zaburzeń rytmu serca typu torsade de pointes (częstoskurcz komorowy z nieregularną akcją komór) i nagłego zgonu. Jednakże na podstawie danych klinicznych i przedklinicznych nie można stwierdzić czy sertindol silniej wywołuje niemierność niż inne leki przeciwpsychotyczne. Dlatego sertindol powinien być używany tylko u pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego.

U wszystkich pacjentów stosowanie sertindolu należy rozpoczynać od dawki 4 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać o 4mg po 4-5 dniach stosowania każdej z dawek, aż do osiągnięcia optymalnej dobowej dawki podtrzymującej wynoszącej od 12 do 20 mg.

Zależnie od odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę. Dawkę maksymalną wynoszącą 24 mg na dobę można stosować tylko w wyjątkowych wypadkach, ponieważ badania kliniczne nie wykazały jednoznacznie większej skuteczności dawek powyżej 20 mg, a wydłużenie odstępu QT może być większe podczas stosowania dawek w górnej granicy zakresu dawkowania. W okresie ustalania dawki i we wczesnym okresie leczenia podtrzymującego należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Przeciwwskazania

Sertindol jest przeciwwskazany między innymi u pacjentów z istotną pod względem klinicznym chorobą układu krążenia w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca, kardiomiopatią przerostową, zaburzeniami rytmu serca lub bradykardią (<50 uderzeń na minutę).

Ponadto leczenia sertindolem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT lub z wywiadem rodzinnym dotyczącym tego zespołu lub u pacjentów z rozpoznanym nabytym wydłużeniem odstępu QT (skorygowany odstęp QT (QTc) powyżej 450 milisekund u mężczyzn i 470 milisekund u kobiet).

Sertindol jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących leki, które istotnie wydłużają odstęp QT.

W związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych informowano o występowaniu grożącego zgonem zespołu objawów, tzw. złośliwego zespołu neuroleptycznego. Leczenie tego zespołu polega m.in. na natychmiastowym odstawieniu leków przeciwpsychotycznych.

Po nagłym zaprzestaniu stosowania leków przeciwpsychotycznych informowano o występowaniu ostrych objawów odstawiennych, takich jak nudności, wymioty pocenie się i bezsenność. Opisywano również nawroty objawów psychotycznych oraz pojawienie się zaburzeń- ruchów mimowolnych (akatyzyja, dystonia, dyskineza). Zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku.

Źródło: AW-7

„Obiecujący profil przedkliniczny sertindolu doprowadził do wyboru tego leku do rozwoju klinicznego i wprowadzenia w 1996 roku na rynek brytyjski, a następnie w kilkunastu innych krajach w Europie. W Wielkiej Brytanii istnieje komputerowy system informacji na temat niepożądanych objawów polekowych - ADROIT (Adverse Reactions On-line Information Tracking), gdzie objawy uboczne farmakoterapii są spontanicznie zgłaszane przez lekarzy prowadzących leczenie. W roku 1997 odnotowano w ADROIT niepokojąco wysoką częstość poważnych arytmii i nagłych zgonów wśród pacjentów leczonych sertindolem w stosunku do całkowitej liczby objawów niepożądanych zgłoszonych w przypadku tego leku. W połączeniu z faktem, że sertindol powoduje wydłużenie odstępu QT, poddało to w wątpliwość jego bezpieczeństwo kardiologiczne. Powstało podejrzenie, że sertindol może powodować poważne komorowe zaburzenia rytmu typu torsade de pointes. Jednak ADROIT, chociaż jest dobrym narzędziem do generacji hipotez dotyczących objawów niepożądanych, nie pozwala na formowanie ostatecznych konkluzji na ten temat, potrzebne były więc dalsze badania leku.

We wrześniu 1998 roku firma Lundbeck dobrowolnie wycofała lek ze sprzedaży w celu poddania go badaniom. W czerwcu 1999 r. Komisja ds. produktów prawnie zastrzeżonych (Committee for Proprietary Medicine Products, CPMP) zdecydowała się podtrzymać zawieszenie sprzedaży na kolejny rok, aby poddać go dalszym badaniom, w tym czasie lek był nadal dostępny dla niektórych pacjentów imiennie.

Analiza dostępnych danych z badań przedklinicznych i epidemiologicznych od ponad 10 tys. pacjentów otrzymujących sertindol i porównanie z podobnymi danymi dla innych leków atypowych, pokazały, że sertindol ma niski potencjał arytmogenny i stosowanie go nie wiąże się z większą śmiertelnością z przyczyn kardiologicznych niż w przypadku innych atypowych leków przeciwpsychotycznych (Branford i wsp., 2002; Haverkamp i wsp., 2002; Moore i wsp., 2002; Sturkenboom i wsp., 2001; Wilton i wsp. 2001).

Ponowne wprowadzenie sertindolu zostało zatwierdzone przez Komisję Europejską ds. produktów leczniczych do stosowania u ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP, zmiana nazwy z CPMP) w październiku 2001 roku, co zostało ratyfikowane w czerwcu 2002 roku. Zgoda na ponowne wprowadzenie leku na rynek została uwarunkowana włączeniem wszystkich pacjentów leczonych sertindolem na co najmniej rok do jednego z dwóch prospektywnych badań kohortowych (ScoP - Sertindole Cohort Prospective Studies) (w tym jednego porównawczego z risperidonem). Poza tym firma Lundbeck w okresie warunkowym nie mogła podejmować normalnej akcji promocyjnej leku. Ostatecznie wszystkie te ograniczenia zniesiono w grudniu 2005 roku i w roku 2006 sertindol został wprowadzony do leczenia w kilkunastu państwach w Europie. Od marca 2007 roku jest dostępny w Polsce.”

Źródło: AW-8

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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

Cały szereg badań klinicznych i opracowań standardów leczenia farmakologicznego dowodzi potrzeby stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji jako alternatywy w leczeniu schizofrenii. Nie można wyobrazić sobie sytuacji, że niektóre leki nie będą dostępne dla chorych tylko dlatego, że zostaną wycofane z listy leków refundowanych. Dotychczasowa praktyka dowodzi, że dostępność 6 leków przeciwpsychotycznych II generacji przyniosła znaczny postęp w leczeniu schizofrenii oraz wyraźne korzyści medyczne i poza-medyczne: zmniejszenie liczby hospitalizacji, skrócenie okresu hospitalizacji, zmniejszenie liczby leków korygujących działania uboczne, zmniejszenie liczby wizyt u lekarzy innych specjalności, łatwiejszy powrót chorych do aktywności zawodowej, poprawa ich jakości życia. Wycofanie 4 leków przeciwpsychotycznych II generacji z listy leków refundowanych stanowiłoby ogromny krok wstecz w opiece nad chorymi psychicznie, wbrew ogólnoswiatowym tendencjom oraz wbrew wprowadzonemu w życie 1 stycznia 2009 r. Narodowemu Programowi Ochrony Zdrowia Psychicznego. Program ten zakłada m.in. poprawę dostępności do różnych form opieki psychiatrycznej, w tym nowoczesnego leczenia.

Nie ma żadnego uzasadnienia dla próby wycofania niektórych leków przeciwpsychotycznych II generacji z listy leków refundowanych. Koszty leczenia schizofrenii w Polsce w ten sposób nie zmniejszą, a wzrosną, bowiem koszt jednostkowy leku to jedynie 5% kosztów ogólnych leczenia. Te ogólne koszty to przede wszystkim koszty częstych hospitalizacji, leczenia objawów ubocznych, dodatkowych konsultacji specjalistycznych i badań.

Źródło: AW-5

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.

Źródło: AW-6

Wnioskowana technologia – „ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia”.

Źródło: AW-9

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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”

Źródło: AW-6

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

Źródło: AW-9

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem

Źródło: AW-10 oraz AW-11

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Polska

30 kwietnia 2004 roku podmiot odpowiedzialny otrzymał pozwolenie MZ Nr 10892, 10893, 10894 i 10895 na dopuszczenie leku do obrotu na terenie Polski.

Źródło: AW-12

Inne kraje

maj 1996 r. – rejestracja w Wielkiej Brytanii, a następnie w kilkunastu innych krajach w Europie (procedura Wzajemnego Uznawania).

wrzesień 1998 r.– dobrowolne wycofanie leku przez firmę Lundbeck ze względu na liczne zgłoszenia poważnych działań niepożądanych (36 podejrzanych reakcji niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym i 13 zgłoszeń poważnych, ale nieśmiertelnych arytmii, wśród pacjentów leczonych sertindolem w brytyjskiej bazie ADROIT).

23 czerwiec 1999 r. - Komisja ds. produktów prawnie zastrzeżonych (Committee for Proprietary Medicine Products) zarekomendowała zawieszenie sprzedaży leku na rok, aby poddać go dalszym badaniom, w tym czasie lek był nadal dostępny dla niektórych pacjentów imiennie.

20 styczeń 2000 r. – lek został zawieszony przez Komisję Europejską do 31 grudnia 2000 r.

19 października 2000 r. Komisja ds. produktów prawnie zastrzeżonych zarekomendowała odnowienie zawieszenia sertindolu na kolejny rok.

22 luty 2001 r. – Komisja Europejska przyjęła decyzję przedłużającą zawieszenie preparatu do 31 grudnia 2001 r.

październik 2001 - Ponowne wprowadzenie sertindolu zostało zatwierdzone przez Komisję Europejską ds. produktów leczniczych do stosowania u ludzi i ratyfikowane w czerwcu 2002 roku. Zgoda na ponowne wprowadzenie leku na rynek została uwarunkowana włączeniem wszystkich pacjentów leczonych sertindolem na co najmniej rok do jednego z dwóch prospektywnych badań kohortowych (ScoP - Sertindole Cohort Prospective Studies) (w tym jednego porównawczego z risperidonem). Poza tym firma Lundbeck w okresie warunkowym nie mogła podejmować normalnej akcji promocyjnej leku.

grudzień 2005 r. - zniesienie wszystkich ograniczeń.

2006 r. - sertindol został wprowadzony do leczenia w kilkunastu państwach w Europie.

Źródło: AW-8, AW-13 oraz AW-14

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Sertindol wskazany jest w leczeniu schizofrenii.

Ze względu na bezpieczeństwo dotyczące układu krążenia, sertindol należy stosować wyłącznie u pacjentów, nie tolerujących przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego. Preparatu Serdolect nie należy stosować w sytuacjach nagłych, w celu szybkiego złagodzenia objawów, u pacjentów z ostrymi zaburzeniami.

Źródło: AW-7

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Schizofrenia

Źródło: AW-2

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Schizofrenia: typ paranoidalny, typ hebefreniczny, typ katatoniczny, typ nieodróżnicowany, depresja poschizofreniczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, inne postaci schizofrenii”.

Źródło: AW-5

Schizofrenia

Źródło: AW-6 oraz AW-9

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

30 kwietnia 2004 roku podmiot odpowiedzialny otrzymał pozwolenie MZ Nr 10892, 10893, 10894 i 10895 na dopuszczenie leku do obrotu na terenie Polski.

Źródło: AW-12

Produkt leczniczy Serdolect był uprzednio przedmiotem wniosku o wpisanie na wykaz leków refundowanych. Wydana została Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTM nr 04/2007 z dnia 6 września 2007r (patrz pkt. 2 Problem decyzyjny Tab.1).

2.3.2. Komparatory

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

Obecnie w leczeniu farmakologicznym schizofrenii stosuje się leki przeciwpsychotyczne I generacji (klasyczne: chloropromazyna, haloiperidol, flupentiksol, lewmepramazyna, perazyna, perfenazyna, zuklopentiksol) oraz leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, risperidon, sertindol, ziprasidon).

Źródło: AW-5

„Leki przeciwpsychotyczne typowe i atypowe” Źródło: AW-6

Aripiprazol, amisulprid, sertindol, ziprasidon. Źródło: AW-9

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

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.

Źródło: AW-5

Sertindol posiada specyficzny profil działania farmakologicznego, odmienny od innych leków atypowych i nie ma odpowiednika, który mógłby go zastąpić w określonych sytuacjach klinicznych”

Źródło: AW-6

Aripiprazol, amisulprid, ziprasidon.

Źródło: AW-9

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

„Chloropromazyna i haloiperidol są najtańszymi lekami przeciwpsychotycznymi, ale nie można ich porównać z wnioskowanymi technologiami”.

Źródło: AW-5

„Typowe leki neuroleptyczne”

Źródło: AW-6

Neuroleptyki klasyczne, których jest na rynku coraz mniej. Systematycznie przestają być dostępne, np. flufenazyna, stelazyna, fenactil.

Źródło: AW-9

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

„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”.

Źródło: AW-5

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

Źródło: AW-6

Aktualnie stosowane: aripiprazol, kwetiapina, risperidon, amisulpryd, ziprazidon, sertindol, olanzapina.

Źródło: AW-9

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

„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”.

Źródło: AW-5

„Obecnie opracowywane są uaktualnione rekomendacje dla leczenia schizofrenii. Za najbardziej skuteczne w leczeniu schizofrenii uważa się amisulprid, olanzapinę, risperidon i klozapinę. Sertindol byłby stosowany tylko u pacjentów, u których w trakcie stosowania w/w leków wystąpiłyby istotne objawy niepożądane.”

Źródło: AW-6

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

Źródło: AW-9

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

Patrz punkt 2. Problem decyzyjny

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów

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

Serdolect (sertindol): lek przeciwpsychotyczny o silnym działaniu wobec objawów pozytywnych i negatywnych, stanowi alternatywę dla chorych na schizofrenię, którzy z powodu nietolerancji innych leków I lub II generacji, nie mogą uzyskać poprawy stanu psychicznego.

Źródło: AW-5

Lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, użyteczny w leczeniu schizofrenii. Dobry profil objawów ubocznych – nie powoduje istotnego zwiększenia stężenia prolaktyny, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej ani objawów pozapiramidowych. Działa korzystnie na funkcje poznawcze.

Źródło: AW-6

Sertindol posiada „szerokie spektrum działania przeciwpsychotycznego, wyjątkowy mechanizm działania, skuteczny u wielu chorych nie reagujących na inne leki, lub u pacjentów źle tolerujących inne leczenie.

Źródło: AW-9

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

Nie znam argumentów przemawiających za nie finansowaniem tych technologii medycznych.

Źródło: AW-5

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

Źródło: AW-6

Brak argumentów uzasadniających niefinansowanie

Źródło: AW-9

Stanowisko własne eksperta:

Serdolect (sertindol) powinien być finansowany ze względu na siłę działania przeciwpsychotycznego w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Źródło: AW-5

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.

Źródło: 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.

Źródło: AW-9

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji Krajowego Konsultanta w dziedzinie psychiatrii, prof. M. Jaremy (wersja datowana na 25.09.2008) uwzględniają szczególne wskazania do stosowania **sertindolu** u chorych, u których stan zdrowia psychicznego nie poprawił się lub poprawa ta nie była wystarczająca po poprzednim leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, lub u chorych, którzy źle tolerowali leczenie (sedacja, hiperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji. Nie zaleca się natomiast stosowania **sertindolu** w przypadku wydłużenia odstępu QT, zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym, chorób krążenia przebiegających z zaburzeniami rytmu serca. Do zasad monitorowania leczenia **sertindolem** należy zaliczyć wywiad w kierunku chorób układu krążenia, szczególnie zaburzeń rytmu serca, oznaczenie stężenia elektrolitów (K, Mg), wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia, następnie co najmniej po 3 tygodniach i po 3 miesiącach leczenia. W uzasadnionych przypadkach zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG: co tydzień przez pierwszy miesiąc leczenia, a następnie raz w miesiącu. W przypadku stwierdzenia wydłużenia odstępu QT powyżej 450 msek, lub w przypadku wydłużenia o ponad 60 msek w porównaniu z wartością wyjściową (przed wprowadzeniem leku) zaleca się zmniejszenie dawki **sertindolu** i kontrolę EKG codziennie aż do unormowania się odstępu QT. W przypadku utrzymywania się i/lub narastania wydłużenia odstępu QT do 500 msek konieczne jest odstawienie leku. Te same zasady obowiązują w przypadku wystąpienia jakichkolwiek skarg chorego dotyczących układu krążenia.

Źródło: AW-15

Standardy farmakoterapii schizofrenii wydane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006r.) zakładają, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji: risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, zyprazydon, aripiprazol (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 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. 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-16

Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowpsychotycznych II Generacji powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (maj 2004)

Stanowisko to nie uwzględnia bezpośrednio sertindolu.

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-17

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 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. Niewielka liczba dowodów naukowych wskazuje na użycie większych dawek leku, jeśli zwykle nie są skuteczne (lub występują inne choroby) lub też kombinacji np. z inną klasą leków (antydepresanty i in.). Wytyczne te uwzględniają szczególne wskazania do stosowania **sertindolu** u chorych, u których stan zdrowia psychicznego nie poprawił się lub poprawa ta nie była wystarczająca po poprzednim leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi.

Źródło: AW-18

Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care, NICE, grudzień 2002

Zaleca się, aby w przypadku ostrych epizodów schizofrenii stosować leki atypowe. W przypadku nowo zdiagnozowanych pacjentów, dawki leków powinny być możliwie najniższe. W przypadku ryzyka wystąpienia cukrzycy, czy wzrostu masy ciała, zaleca się monitoring leczenia pod tym kątem, lub rozważenie zamiany leku na inny atypowy. Aby zapobiec ryzykom nawrotów, zaleca się kontynuację terapii farmakologicznej lekami atypowymi do dwóch lat po ustaniu ostrych objawów.

W powyższych wytycznych sertindol został uwzględniony do stosowania jedynie w szczególnych przypadkach.

Źródło: AW-19

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

Wybór leku atypowego powinien być skonsultowany z pacjentem, 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. Terapia farmakologiczna powinna być częścią całego systemu opieki. Nie zaleca się równoczesnego stosowania leków atypowych i klasycznych, chyba że ma to na celu przestawienie pacjenta z jednego na drugi. Klozapina może być zastosowana, jeśli wcześniejsza terapia lekami (w tym minimum jeden atypowy) nie przynosi skutków. Ze względu na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego zastosowania **sertindolu** wytyczne uwzględniają jego zastosowanie jedynie u pacjentów ze schizofrenią, u których nieskuteczna okazała się terapia przynajmniej jednym innym lekiem przeciwpsychotycznym.

Źródło: AW-20

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

Wytyczne nie uwzględniają zastosowania sertindolu.

Ryzyko wystąpienia zmiany poziomu prolaktyny i działań niepożądanych związanych z czynnościami seksualnymi jest najwyższe w przypadku: risperidon (największe ryzyko) = paliperidon > leki I generacji > olanzapina > zyprazydon > kwetiapina = klozapina > aripiprazol (najmniejsze ryzyko). W przypadku oceny wystąpienia wydłużenia odstępu QTc (skorygowany odstęp QT), najmniej bezpieczne leki to: tiorydazyna > zyprazydon > kwetiapina = risperidon =

olanzapina = haloperidol \geq klozapina (najbardziej bezpieczny). 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 aripiprazolu. 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.

Źródło: AW-21

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, klozapiny i kwetiapiny. Motoryczne działania niepożądane wystąpiły w przypadku haloperidolu i perfenazyny. W przypadku leków drugiej generacji, nie było większych różnic między grupami w zakresie działań niepożądanych. Stosowanie risperidonu wiązało się z podwyższonym poziomem prolaktyny, podczas gdy stosowanie perfenazyny, klozapiny, olanzapiny, zyprazydonu i kwetiapiny – powodowało redukcję jej poziomu.

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). U pacjentów stosujących haloperidol odnotowywano niższe odsetki utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu z **sertindolem**.

Źródło: AW-22

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

Dawki leków przeciwpsychotycznych podawane na początku terapii powinny być małe i zwiększane w razie potrzeby. Zaleca się w razie konieczności podawanie leków antydepresyjnych. 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: klozapina, risperidon, olanzapina, paliperidon, **sertindol**, kwetiapina, zyprazydon, amisulpryd i aripiprazol. Leki pierwszej generacji powinny być stosowane w ostateczności i w przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak przyrost masy ciała i problemy metaboliczne. 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. Kwetiapina i **sertindol** mogą wydłużać odstęp QT.

Źródło: AW-23

Antenatal and postnatal mental health, The NICE guideline on clinical management and service guidance 2007

Wytyczne nie uwzględniają zastosowania sertindolu.

W przypadku kobiet w ciąży i karmiących ze schizofrenią, które wymagają podania leków, powinno się rozważyć użycie leku przeciwpsychotycznego (w minimalnej efektywnej dawce) lub benzodiazepiny o krótkim czasie trwania. Kobiety ze schizofrenią, które planują dziecko i zażywają atypowe leki przeciwpsychotyczne powinny przyjmować mniejsze dawki np. haloperidolu, chloropromazyny lub trifluoperazyny.

Źródło: AW-24

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

Wytyczne nie uwzględniają zastosowania sertindolu.

Zaleca się wczesną interwencję i farmakoterapię u osób z pierwszym epizodem schizofrenii. Jeśli chodzi o dobór leków, należy rozważyć za i przeciw jeśli chodzi o 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, aripiprazol)

z punktu widzenia skuteczności leczenia, leki te różnią się profilem działań niepożądanych na korzyść leków atypowych w przypadku częstotliwości występowania objawów pozapiramidowych.

Źródło: AW-25

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

Wytyczne nie uwzględniają zastosowania sertindolu.

W pierwszym epizodzie psychozy lub w chronicznej psychozie zaleca się stosowanie jednego z wymienionych leków: aripiprazol, kwetiapina, risperidon, zyprazydon przez okres 6-10 tygodni. W przypadku częściowej odpowiedzi lub jej braku zaleca się zamianę leku na jeden z powyższych lub użycie olanzapiny (6-10 tygodni). Leki atypowe przeciwpsychotyczne są zalecane w pierwszym epizodzie schizofrenii. Farmakoterapia jest podstawową formą leczenia, z tym, że raczej zaleca się monoterapię. Terapia z użyciem więcej niż jednego leku jest droższa, powoduje więcej objawów niepożądanych, może spowodować brak chęci współpracy ze strony pacjenta.

Źródło: AW-26

WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, 2006, part 1: acute treatment of schizophrenia. part 2: long-term treatment of schizophrenia.

Wytyczne opisują szeroko sposób postępowania na każdym etapie choroby, ze zwróceniem uwagi na poszczególne działania niepożądane i leki, w tym, jeśli chodzi o leki drugiej generacji, w wytycznych uwzględniono: amisulpryd, aripiprazol, klozapinę, olanzapinę, kwetiapinę, risperidon, zyprazydon i zotepinę, a także **sertindol**. 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. Wykazano większą skuteczność olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny i **sertindolu** w porównaniu do placebo oraz porównywalną skuteczność kwetiapiny i **sertindolu** do haloperidolu.

Sertindol i zyprazydon wydłużają w znaczący sposób odstęp QT. Zaleca się monitorowanie ECG w przypadku występowania chorób serca, wrodzonego syndrom długiego QT, omdleń lub występowania w rodzinie przypadków nagłych zgonów w młodym wieku.

Źródło: AW-27 oraz AW-28

Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005

Wytyczne odnoszą się do klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu (leki II generacji). Nie uwzględniają natomiast sertindolu. Brak jest dowodów na różnice pomiędzy poszczególnymi lekami w skuteczności.

Źródło: AW-29

Consensus statement on high-dose antipsychotic medication, Royal College of Psychiatrists London, październik 2005.

Obecne dowody nie usprawiedliwiają stosowania rutynowo wysokich dawek leków przeciwpsychotycznych. Jeśli są używane w indywidualnych przypadkach, to tylko wtedy gdy sprawdzone terapie zawiodą. Zaleca się przeprowadzenie EKG przed i podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi zwłaszcza w sytuacjach, gdy ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-krażeniowych jest większe (np.: przy stosowaniu pimozydu i haloperidolu, **sertindolu**).

Źródło: AW-30

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

Wytyczne nie uwzględniają zastosowania sertindolu.

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 aripiprazol).

Źródło: AW-31

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

Wytyczne mówią o lekach: aripiprazol, olanzapina, zyprazydon, kwetiapina, risperidon, klozapina. Terapia za pomocą leków przeciwpsychotycznych jest wskazana we wszystkich epizodach ostrej psychozy u pacjentów ze schizofrenią i powinna być rozpoczęta jak najwcześniej (rekomendowana dawka to 120–200 mg/dzień). U pacjentów z poważną demencją stosujących risperidon zwiększa się ryzyko wystąpienia udaru.

Źródło: AW-32

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Szwecja, decyzja z dnia 2 lutego 2006r.

Refundacja uzasadniona z medycznego i ekonomicznego punktu widzenia, w przypadku gdy nie ma dostępnych innych leków i gdy leczenie przyniesie korzyści dla pacjenta (przeważające ewentualne działania niepożądane). Serdolect posiada udowodnioną skuteczność. Należy zauważyć, że różne leki przeciwpsychotyczne różnią się pod względem profilu działań niepożądanych, dlatego też pożądane jest, aby dostępne były leki o różnym profilu. Wpływ na wynik leczenia przeciwpsychotycznego Serdolectu trudno ocenić na podstawie dowodów przedstawionych przez producenta. Brak dowodów na to, że u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie jest nieskuteczne, Serdolect da zadowalający efekt, jednakże oferuje możliwość leczenia przy innym profilu działań niepożądanych przy akceptowalnej cenie.

Źródło: AW-33

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych Serdolect (sertindolum). Dostępne na rynku polskim są obecnie następujące dawki preparatu: tabletki powlekane 4mg, 12 mg i 16 mg. Jest on wydawany pacjentom za opłatą ryczałtową.

Preparat	Opakowanie	DDD	Koszt za 1 DDD dla pacjenta [PLN] *	Cena [PLN]	Limit [PLN]
Serdolect	4mg x 30 tabl.	16mg	15,07	113,02	113,02
	12mg x 28 tabl.		14,84	311,60	311,60
	16mg x 28 tabl.		14,70	411,47	41,47

* Koszt bez uwzględnienia refundacji.

Dostępny jest także preparat Serdolect w dawce: 20 mg (opakowanie: 20 mg x 28 tabletek) – brak refundacji.

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

Finansowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii są również następujące leki przeciwpsychotyczne II generacji:

Aripiprazol

Olanzapina

Kwetiapina

Risperidon

Sertindol

Zyprazydon

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

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

Belgia – finansowane dawki 4 mg– 75%; 12, 16, 20 mg - 90%., kategoria B refundacji, dostępne za opłatą ryczałtową

Źródło: AW-34

Czechy: refundacja 100% do wysokości limitu (dawki: 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg), lek wydawany za opłatą ryczałtową (dla dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których leczenie risperidonem było nieskuteczne lub powodowało działania niepożądane)

Źródło: AW-35

Dania – refundacja 100% wszystkie dawki

Źródło: AW-36

Finlandia – 100% (recepta lekarska - ciężkie psychozy i inne zaburzenia psychiczne)

Źródło: AW-37

Słowacja – refundacja 96%-98% dawki 4 mg, 12 mg, 16 mg, brak refundacji dla dawki 20 mg

Źródło: AW-38

6. Wskazanie dowodów naukowych

„Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu (SERDOLECT) z haloperidolem oraz rysperydonem w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego”. [redacted] 2010.

- Dodatkowe dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa:
- Sertindole. Another „atypical” neuroleptic; QT prolongation, Rev Prescire January 2007; 27 (279): 9-1/9-5;
- Gaebel W., Üçok A., Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview, WPA Section Report; World Psychiatry 2008;7:58-62;
- Zebrowska A., Jarema M., Zastosowanie kliniczne sertindolu w leczeniu schizofrenii, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2008, 1, 75-93;
- Krystal A.D., Goforth H.W., Roth T., Wpływ leków przeciwpsychotycznych na sen u chorych na schizofrenię, International Clinical Psychopharmacology, 2008; 23: 150-160;
- Spina E., Zoccali R., Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2008), 4(5); 629-638;

„Analiza koszty–użyteczność sertindolu (preparat Serdolect) w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego.” [redacted] 2010

„Preparat Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii- analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [redacted] 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 efektywności klinicznej było dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Analiza obejmuje ocenę efektywności klinicznej oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

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.

Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy efektywności klinicznej

Kryteria włączenia:	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci dorośli z rozpoznaną schizofrenią wg klasyfikacji DSM-III R lub DSM IV;
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Sertindol w dawce 12-24mg raz na dobę doustnie w postaci tabletek powlekanych;
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol lub risperidon podawane doustnie;
Punkty końcowe	<p>Poszukiwane punkty końcowe to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie objawów psychopatologicznych mierzone w skali PANSS; • Wystąpienie negatywnych objawów psychopatologicznych mierzone w skali SANS; • Ocena nasilenia choroby w skali CGI; • Ocena nasilenia choroby w skali SANS; • Ocena nasilenia choroby w skali BPRS; <p>Poszukiwano także punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem stosowanej interwencji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane ogółem; • Objawy pozapiramidowe; • Zmiana długości odstępu QT lub QTc w obrazie elektrokardiograficznym; • Pozostałe działania niepożądane;

Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania typu RCT (w postaci pełnej wersji tekstowej lub protokołu z badania). • Porównanie typu head-to-head.
Kryteria wykluczenia:	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Serdolect (pacjenci z zaburzeniami typu schizofrenii, pacjenci poniżej 18 r.ż);
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (sertindol) niezgodny ze wskazaniem;
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Brak adekwatnej grupy kontrolnej; • Nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku; • Badania wtórne; • Publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych;

Źródło: AW- 12

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

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:

- Brak danych na temat protokołu określającego kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania, w oparciu o który powinna zostać przeprowadzona selekcja danych;
- Nie określono stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji doniesień;
- Badania obserwacyjne włączone do oceny bezpieczeństwa nie zostały ocenione w skali NOS;
- Nie zidentyfikowano możliwych działań niepożądanych na podstawie analiz EMEA i FDA;

Źródło: AW-39

Ograniczenia badań włączonych do analizy:

- W żadnym z włączonych do analizy efektywności klinicznej badań RCT nie została zachowana analiza ITT w ocenie skuteczności, w ocenie bezpieczeństwa natomiast została ona zachowana tylko w dwóch badaniach;
- Tylko w badaniu Azorin 2006 oraz Zimbroff 1997 (we wszystkich dawkach łącznie) włączono wystarczającą liczbę osób w celu wykazania istotnej statystycznie różnicy dotyczącej efektywności klinicznej porównywanych interwencji. W dwóch badaniach nie określono wymaganej liczby osób. W pozostałych badaniach liczba osób była niewystarczająca do wykrycia różnic pomiędzy analizowanymi grupami;
- Włączone do analizy badania porównujące efektywność kliniczną sertindolu z haloperidolem cechują się średnią wiarygodnością. Wszystkie analizowane próby kliniczne otrzymały 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad. Badania porównujące natomiast sertindol z risperidonem uzyskały 3 oraz 4 punkty w tej skali. Zanizona punktacja wynikała z braku opisu zastosowanej metody randomizacji oraz podwójnego zaślepienia. Dodatkowo, w żadnym z badań nie przedstawiono informacji na temat utajenia kodu randomizacji. Należy mieć na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.
- Badanie Azorin 2006 zostało zakończone przedwcześnie z powodu wycofania sertindolu z użytku w USA.

Źródło: AW- 12

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 następujące badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do raportu:

Porównanie	Ilość i rodzaj badań	Badanie
Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu vs haloperidolu u	4 RCT	Daniel 1998

pacjentów ze schizofrenią;		Zimbroff 1997 Hale 2000 M93-098
Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu vs rysperydonu u pacjentów ze schizofrenią;	1 RCT	Azorin 2006
Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu vs rysperydonu u pacjentów ze schizofrenią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi;	1 RCT	M95-372

Wyniki przedstawiono dla krótkiego (8 tygodni) oraz długiego (powyżej 12 miesięcy) okresu obserwacji.

Opis skal wykorzystanych w analizie efektywności klinicznej:

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). 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 ciężkości. 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 SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) jest to narzędzie służące do oceny negatywnych objawów u pacjentów ze schizofrenią. Zawiera następujące komponenty: otepienie uczuciowe, alogia, anhedonia/asocjalność, zaburzenia uwagi. Ocena dokonywana jest na 6-ścio stopniowej skali. Im wyższa liczba punktów w skalach SANS, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: <http://www.psychiatrysource.com/Psychiatric-Assessment-Tools/?itemId=839882>

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-40

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?alID=137733> oraz AW-41

Inwentarz DAI (Drug Attitude Inventory) jest to kwestionariusz mający na celu ocenę podejścia pacjenta do leków i jego oczekiwań w stosunku do nich. Kwestionariusz obejmuje zagadnienia takie jak: samopoczucie po zastosowaniu leków, motywacja do ich stosowania, stosunek pacjenta do leków, występowanie działań niepożądanych. Im wyższa liczba punktów, tym lepsza współpraca pacjenta w odniesieniu do stosowania leków.

Źródło: <http://www.ukppg.org.uk/DAI-30.html>

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>

Opis skal wykorzystanych w analizie bezpieczeństwa:

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

przeciwpyschotycznych 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>

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 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 przeciwpyschotycznych. Im wyższy uzyskany wynik, tym gorszy stan pacjenta.

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

Wyniki analizy efektywności klinicznej

Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu vs haloperidolu u pacjentów ze schizofrenią

Skuteczność w długim okresie obserwacji

W jednym z włączonych do analizy efektywności klinicznej badań (Daniel 1998) okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Głównym punktem końcowym w tym badaniu był czas do niepowodzenia terapii wyznaczany przez liczbę dni od momentu rozpoczęcia obserwacji do wystąpienia niepowodzenia terapii (konieczność hospitalizacji psychiatrycznej, pogorszenie w skali BPRS o co najmniej 20% względem wartości wyjściowej, rezygnacja z powodu braku skuteczności lub nie stosowania się do zaleceń i stosowanie neuroleptyków innych niż leki podawane w badaniu).

Punkt końcowy		Sertindol MD	Haloperidol MD	Istotność statystyczna wyniku
Czas do niepowodzenia terapii	Konieczność hospitalizacji psychiatrycznej	bd	bd	p<0,05
	Rezygnacja z powodu nie stosowania się do zaleceń	bd	bd	p<0,05
	Pogorszenie w skali BPRS	bd	bd	NS
	Brak skuteczności	bd	bd	NS
	Stosowanie neuroleptyków innych niż dozwolone	bd	bd	NS
Zmiana liczby punktów w skali PANSS		-5,8	-1,4	NS
Zmiana liczby punktów w skali SANS (w 12 mies.)		-3,9	-0,1	NS

bd- brak danych

Różnicę znamioną statystycznie na korzyść sertindolu odnotowano dla czasu do niepowodzenia spowodowanego nagłym zaostrzeniem psychozy prowadzącym do hospitalizacji oraz niestosowaniem się do zaleceń (p<0,05). Dla pozostałych kryteriów prowadzących do niepowodzenia (pogorszenie w skali BPRS, brak skuteczności, użycie innych neuroleptyków) nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Dodatkowo zamieszczono informację, iż u 12 przypadków odnotowano nagłą hospitalizację w grupie leczonej haloperidolem, natomiast w grupie leczonej sertindolem tylko 2 przypadki po 12 miesiącach leczenia.

W badaniu tym w obu porównywanych grupach zaobserwowano poprawę w skali PANSS względem wartości wyjściowej. W grupie przyjmującej sertindol zmiana ta była większa w porównaniu do haloperidolu (-5,8 vs -1,4). Różnica między grupami nie okazała się znamioną statystycznie. W badaniu nie zaraportowano dokładnych danych dotyczących powyższego wyniku.

W 12 miesiącu leczenia u pacjentów przyjmujących sertindol zaobserwowano redukcję liczby punktów w skali SANS o 3,9, natomiast w grupie haloperidolu o 0,1 pkt. Znamioną różnicę zanotowano jednak tylko w 2 miesiącu leczenia (p < 0,05). Istotną statystycznie różnicę między porównywanymi grupami na korzyść sertindolu (p < 0,05) zaobserwowano również w podskalach skali SANS: alogia (2 i 12 miesiąc), anhedonia/asocjalność (2 miesiąc), zaburzenia uwagi (2, 3, 6 miesiąc). W badaniu nie zaraportowano dokładnych danych dotyczących powyższego wyniku.

Skuteczność w krótkim okresie obserwacji

Do analizy włączono trzy badania o krótkim okresie obserwacji (8 tyg.). Ze względu na brak niezbędnych danych w publikacjach badań Hale 2000 oraz M93-098 wykonanie obliczeń statystycznych w odniesieniu do parametrów ciągłych nie było możliwe.

We wszystkich trzech badaniach do oceny skuteczności klinicznej sertindolu zastosowano skalę PANSS. Autorzy badania Zimbroff 1997 oceniali skuteczność kliniczną na podstawie zmian ilości punktów w skali PANSS (składowa objawów pozytywnych), w badaniu Hale 2000 na podstawie zmiany w średniej punktacji skali PANSS, średniej zmiany punktów w podskalach PANSS dotyczących objawów pozytywnych i negatywnych oraz zmiany w ocenie komponentów PANSS: negatywnego, emocji, kognitywnego, pozytywnego i depresji, natomiast w badaniu M93-098 na podstawie zmian w punktacji skali PANSS wraz z jej podskalami dotyczącymi objawów pozytywnych i negatywnych.

Liczba i odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę w skali PANSS

Badanie	Poprawa w skali PANSS	Sertindol			Haloperidol			OR [95%CI]
		Dawka	N	n(%)	Dawka	N	n(%)	
Hale 2000	≥30%	16mg	120	73 (61)	10 mg	123	74 (60)	1,03 (0,59; 1,78)
		20mg	121	66 (55)				0,8 (0,46; 1,36)
		24mg	115	63 (55)				0,8 (0,46; 1,39)
	≥40%	16mg	120	57 (48)	10mg	123	58 (47)	1,01 (0,59; 1,73)
		20mg	121	57 (47)				1,00 (0,59; 1,70)
		24mg	115	51 (44)				0,89 (0,52; 1,54)
	≥50%	16mg	120	46 (38)	10mg	123	43 (35)	1,15 (0,66; 2,02)
		20mg	121	36 (30)				0,79 (0,44; 1,40)
		24mg	115	36 (31)				0,85 (0,48; 1,51)
M93-098	≥10%	20mg	111	60 (54)	16mg	113	67 (59)	0,81 (0,46; 1,42)
		24mg	108	63 (58)				0,96 (0,54; 1,70)
	≥20%	20mg	111	45 (41)	16mg	113	50 (44)	0,86 (0,49; 1,51)
		24mg	108	44 (41)				0,87 (0,49; 1,53)
	≥30%	20mg	111	37 (33)	16mg	113	39 (35)	0,95 (0,52; 1,71)
		24mg	108	36 (33)				1,07 (0,59; 1,93)
	≥40%	20mg	111	22 (20)	16mg	113	30 (27)	0,68 (0,35; 1,34)
		24mg	108	26 (24)				0,88 (0,46; 1,68)
	≥50%	20mg	111	13 (12)	16mg	113	17 (15)	0,75 (0,32; 1,74)
		24mg	108	16 (15)				0,98 (0,44; 2,21)

Jak wskazują wyniki przedstawione w tabeli powyżej w badaniu Hale 2000 najwyższy **odsetek pacjentów, u których doszło do co najmniej 30%, 40% i 50% poprawy stanu klinicznego mierzonego w skali PANSS** odnotowano u pacjentów przyjmujących 16 mg sertindolu. Skuteczność dawek 20 i 24 mg była mniejsza niż skuteczność haloperidolu. W badaniu M93-098 najliczniejszą grupę pacjentów, którzy wykazali ≥10%, ≥20%, ≥30% i ≥40% poprawę stanu klinicznego ocenianego mierzonego w skali PANSS stanowiły osoby przyjmujące haloperidol. Żaden z ilorazów szans obliczonych dla tego punktu końcowego nie wykazał istotności statystycznej.

Wykonano także osobne metaanalizy liczby pacjentów, którzy uzyskali poprawę stanu psychicznego mierzonego w skali PANSS dla dawek sertindolu 20mg oraz 24 mg, a także różnych stopni poprawy klinicznej (30%, 40% i 50%). Jednakże w obliczeniach tych nie uwzględniono różnic w dawkowaniu haloperidolu (10mg w badaniu Hale 2000 i 16 mg w badaniu M93-098). Żaden z wyników przeprowadzonych metaanaliz nie uzyskał istotności statystycznej, co potwierdza wyniki z powyższej tabeli.

W badaniach Hale 2000 i M93-098 uwzględniono także **średnie zmiany ilości punktów w skali PANSS**. Średnie zmiany ilości punktów w skali PANSS (wynik całkowity) w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu Hale 2000 były najwyższe dla sertindolu w dawce 16 mg (-23,8 pkt.), a najniższe dla sertindolu w dawce 20 mg (-20,1 pkt.). W próbie klinicznej M93-098 najwyższą średnią zmianę zanotowano w grupie haloperidolu (-13,3 pkt.). Wartości wyżej ocenianego punktu końcowego znacząco różnią się pomiędzy analizowanymi badaniami. Autorzy obu opracowań nie przedstawili wystarczających danych umożliwiających obliczenie istotności statystycznej wyników.

W badaniu Hale 2000 przedstawiono także średnie zmiany liczby punktów w **poszczególnych komponentach skali PANSS**: negatywnym, pobudzenia, kognitywnym, pozytywnym i depresyjnym. Dane wskazują, że najwyższa średnia zmiana liczby punktów w komponentcie negatywnej skali PANSS odnotowana została dla dawki 16 mg sertindolu (-5,1 pkt.), w komponentcie pobudzenia i komponentcie pozytywnej dla 10 mg haloperidolu (odpowiednio -2,6 pkt. i -5,2 pkt.), w komponentcie kognitywnej dla 16 i 24 mg sertindolu oraz 10 mg haloperidolu (-3,7 pkt.), a w komponentcie depresyjnej dla 24 mg sertindolu (-3,6 pkt.). Wykonanie obliczeń statystycznych nie było możliwe ze względu na brak niezbędnych do tego danych.

We wszystkich włączonych do porównania badaniach uwzględniono średnie zmiany ilości punktów w **skali PANSS dla objawów pozytywnych**. We wszystkich analizowanych grupach zaobserwowano redukcję ilości punktów w skali PANSS oceniającej pozytywne objawy psychopatologiczne. Zarówno w badaniu Hale 2000, jak i M93-098, największą zmianę zaobserwowano w grupie haloperidolu (odpowiednio stosowanego w dawce 10 mg -7,9 pkt. oraz stosowanego w dawce 16mg -5,8 pkt.). Autorzy nie przedstawili jednak danych umożliwiających dalsze obliczenia ani nie podali informacji, czy różnice dla poszczególnych porównań wykazywały istotność statystyczną. W badaniu Zimbroff 1997 najwyższą zmianę ilości punktów w skali PANSS dotyczącej objawów pozytywnych zanotowano w grupie haloperidolu 8 mg (-5,6 pkt.), a najniższą w grupie sertindolu 12 mg (-2,4 pkt.). Obliczone na podstawie danych z tego badania różnice średnich zmian liczby punktów w skali PANSS (objawy pozytywne) dla grup zażywających sertindol względem haloperidolu nie wykazują znamienności statystycznej. Wyjątek stanowi porównanie 12 mg sertindolu z 8 mg haloperidolu, gdzie średnia różnica zmian liczby punktów w skali PANSS wynosi 3,2 (95% CI= 0,57; 5,83). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść haloperidolu.

W dwóch włączonych do porównania badaniach (Hale 2000 oraz M93-098) uwzględniono średnie zmiany ilości punktów w **skali PANSS dla objawów negatywnych**. Najwyższą zmianę liczby punktów w skali PANSS (objawy negatywne) względem wartości wyjściowej uzyskano dla dawki 16 mg sertindolu w badaniu Hale 2000 i dawki 24 mg sertindolu w badaniu M93-098. Ze względu na brak dodatkowych danych liczbowych dalsze obliczenia statystyczne były niemożliwe.

W jednym z włączonych do analizy efektywności klinicznej badań (Zimbroff 1997) skuteczność kliniczną oceniano w odniesieniu do **redukcji występowania negatywnych objawów psychopatologicznych mierzonej w skali SANS**.

Różnice średnich zmian liczby punktów w skali SANS (95%CI)

Zimbroff 1997		Sertindol		
		12 mg	20 mg	24 mg
Haloperidol	4 mg	3 (-2,87; 8,87)	-2,3 (-8,74; 4,14)	3,8 (-2,43; 10,03)
	8 mg	2,9 (-3,83; 9,63)	-2,4 (-9,74; 4,94)	3,7 (-3,39; 10,79)
	16 mg	-0,8 (-7,04; 5,44)	-6,1 (-12,92; 0,72)	0 (-6,59; 6,59)

Obliczone różnice średnich zmian punktów w skali SANS dla grup stosujących sertindol względem haloperidolu nie wykazały znamienności statystycznej. Zastosowanie sertindolu w żadnej z określonych w badaniu dawek nie różniło się w znaczący sposób od zastosowania haloperidolu w odniesieniu do redukcji występowania negatywnych objawów psychopatologicznych mierzonej w skali SANS.

W dwóch z włączonych do porównania badań skuteczność kliniczną oceniano także z wykorzystaniem **skali BPRS**. W badaniu M93-098 używano zmodyfikowanej, 16-pytaniowej skali BPRS, podczas gdy w badaniu Zimbroff 1997 analizowana skala zawierała 18 pytań.

Różnice średnich zmian liczby punktów w skali BPRS (95%CI)

Zimbroff 1997		Sertindol		
		12 mg	20 mg	24 mg
Haloperidol	4 mg	1,3 (-3,44; 6,04)	-2,3 (-7,3; 2,73)	-0,2 (-4,89; 4,49)
	8 mg	3,7 (-0,89; 8,29)	0,1 (-4,79; 4,99)	2,2 (-2,32; 6,72)
	16 mg	2,1 (-2,87; 6,98)	-1,5 (-6,69; 3,69)	0,6 (-4,22; 5,42)

Obliczone różnice średnich zmian punktów w skali BPRS w badaniu Zimbroff 1997 dla grup stosujących sertindol względem haloperidolu nie wykazały znamienności statystycznej. Zastosowanie sertindolu w żadnej z określonych w badaniu dawek nie różniło się w znaczący sposób od zastosowania haloperidolu w odniesieniu do zmiany punktów w skali BPRS. W badaniu M93-098 najwyższą średnią zmianę punktacji odnotowano w grupie haloperidolu w dawce

16mg (-9,1 pkt.), a najmniejszą wśród pacjentów leczonych sertindolem w dawce 20mg (-4,8 pkt.). Wykonanie obliczeń statystycznych nie było możliwe ze względu na brak niezbędnych do tego danych zawartych w publikacji badania M93-098.

We wszystkich trzech badaniach włączonych do porównania analizowano nasilenie objawów schizofrenii mierzone przy użyciu skali CGI.

Różnice średnich końcowych punktów w skali CGI (95%CI)

Zimbroff 1997		Sertindol		
		12 mg	20 mg	24 mg
Haloperidol	4 mg	-0,2 (-0,76; 0,36)	-0,4 (-0,99; 0,19)	-0,1 (-0,68; 0,48)
	8 mg	0,4 (-0,14; 0,94)	0,2 (-0,37; 0,77)	0,5 (-0,07; 1,07)
	16 mg	0 (-0,53; 0,53)	-0,2 (-0,76; 0,36)	0,1 (-0,45; 0,65)

Obliczone różnice średnich końcowych punktów w skali CGI w badaniu Zimbroff 1997 dla grup stosujących sertindol względem haloperidolu nie wykazały znaczącości statystycznej. Średnia końcowa liczba punktów w skali CGI w badaniu Hale 2000 była bardzo zbliżona we wszystkich grupach pacjentów (odpowiednio w grupie pacjentów przyjmujących sertindol 16mg i 24mg oraz haloperidol 10mg 3,0 pkt.; a w grupie sertindolu 20mg 3,1 pkt.), natomiast w badaniu M93-098 najniższa średnia końcowa liczba punktów była wśród pacjentów przyjmujących haloperidol w dawce 16 mg (3,2 pkt.). Wykonanie obliczeń statystycznych nie było możliwe ze względu na brak niezbędnych do tego danych zawartych w publikacjach badań Hale 2000 oraz M93-098.

Podsumowując wyniki porównania efektywności klinicznej sertindolu i haloperidolu u pacjentów ze schizofrenią należy stwierdzić, iż różnicę znaczącą statystycznie na korzyść sertindolu w porównaniu do haloperidolu odnotowano w okresie obserwacji 12 miesięcy dla czasu do niepowodzenia spowodowanego nagłym zaostrzeniem psychozy prowadzącym do hospitalizacji oraz niestosowaniem się do zaleceń ($p < 0,05$). Dla pozostałych kryteriów prowadzących do niepowodzenia (pogorszenie w skali BPRS, brak skuteczności, użycie innych neuroleptyków) nie odnotowano różnicy znaczącej statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Zarówno w długim jak i w krótkim okresie obserwacji nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy mierzonej w skali PANSS oraz redukcji liczby punktów w skali SANS, a także w odniesieniu do różnicy średnich zmian punktów w skali BPRS oraz różnicy średnich końcowych punktów w skali CGI w krótkim okresie obserwacji. Znaczącą statystycznie różnicę zanotowano w badaniu o długim okresie obserwacji, ale tylko w 2 miesiącu leczenia ($p < 0,05$) w odniesieniu do redukcji liczby punktów w skali SANS oraz w jej podskalach: alogia (2 i 12 miesiąc), anhedonia/asocjalność (2 miesiąc), zaburzenia uwagi (2, 3, 6 miesiąc). W krótkim okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy sertindolem stosowanym w dawce 12 mg a haloperidolem stosowanym w dawce 8 mg w odniesieniu do średniej różnicy zmian liczby punktów w skali PANSS dla objawów pozytywnych. Dla pozostałych dawek nie wykazano znaczących statystycznie różnic.

Dla punktów końcowych: zmiana ilości punktów w skali PANSS ogółem oraz w poszczególnych komponentach skali, a także w skali PANSS dla objawów negatywnych w krótkim okresie obserwacji nie przedstawiono w publikacjach wystarczających danych do obliczenia istotności statystycznej wyników.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu vs risperidonu u pacjentów ze schizofrenią

Do analizy włączono jedno badanie (Azorin 2006) uwzględniające efektywność kliniczną sertindolu w porównaniu do risperidonu u pacjentów ze schizofrenią. Okres obserwacji w powyższym badaniu wynosił 12 tygodni. Badanie to zostało zakończone przedwcześnie z powodu wycofania sertindolu z użytku w Stanach Zjednoczonych.

Liczba i odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę w skali PANSS

Poprawa w skali PANSS	Sertindol		Risperidon		OR [95%CI]
	N	n(%)	N	n(%)	
≥30%	90	63 (68,9)	82	52 (62,2)	1,35 (0,68; 2,67)
≥40%	90	53 (57,8)	82	42 (51,2)	1,36 (0,71; 2,60)
≥50%	90	38 (42,2)	82	27 (32,9)	1,49 (0,76; 2,91)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiednio 30%, 40% i 50% poprawa mierzona w skali PANSS był wyższy w grupie sertindolu. Jednakże ilorazy szans wystąpienia poprawy w skali PANSS nie osiągnęły znaczącości statystycznej.

Ocena skuteczności leczenia w wybranych skalach

Skala	Sertindol		Risperidon		Różnica średnich zmian (95% CI)
	N	Średnia zmiana liczby punktów (SD)	N	Średnia zmiana liczby punktów (SD)	
Skala PANSS ogółem	90	-29,3 (23,9)	82	-25,8 (22,4)	-3,5 (-10,44; 3,44)
Skala PANSS objawy pozytywne	90	-8,0 (7,9)	82	-7,2 (6,5)	-0,8 (-2,98; 1,38)
Skala PANSS objawy negatywne	90	-7,7 (5,8)	82	-6,4 (6,4)	-1,3 (-3,12; 0,52)
Skala CGI-S	90	-1,4 (1,2)	82	-1,3 (1,0)	-0,1 (-0,43; 0,23)
Inwentarz DAI	59	2,2 (6,9)	54	1,4 (7,0)	0,8 (-1,77; 3,37)
Skala GAF	59	21,2 (15,7)	55	18,2 (14,3)	2,9 (-2,63; 8,43)

Efektywność kliniczna sertindolu mierzona była w badaniu przy użyciu skali PANSS (ogółem oraz osobno w komponentcie objawów pozytywnych i negatywnych), skali CGI-S, skali GAF, a także inwentarza DAI. Żaden z wyników nie jest znamieny statystycznie.

Podsumowując wyniki porównania efektywności klinicznej sertindolu i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią należy stwierdzić, iż nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem obu terapii.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu vs risperidonu u pacjentów ze schizofrenią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, ze względu na bezpieczeństwo dotyczące układu krążenia, sertindol jest wskazany do stosowania wyłącznie u pacjentów nietolerujących przynajmniej jednego innego leku przeciwpsychotycznego. W analizie uwzględniono zatem porównanie sertindolu z risperidonem u pacjentów ze schizofrenią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Do porównania włączono jedno badanie RCT (badanie M95-372) o okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Efektywność kliniczna sertindolu mierzona była w badaniu przy użyciu skali PANSS (ogółem oraz osobno w komponentcie objawów pozytywnych i negatywnych), skali BPRS (ogółem oraz osobno w komponentcie objawów pozytywnych), skali SANS oraz skali CGI-S oraz skali CGI-I.

Liczba i odsetek pacjentów, u których zanotowano poprawę w skali PANSS i skali BPRS

Stopień poprawy	Sertindol		Risperidon		OR [95%CI]	RB [95%CI]	NNH [95%CI]
	N	n(%)	N	n(%)			
Skala PANSS							
≥10%	213	119 (55,9)	102	72 (70,6)	0,53 (0,31; 0,90)	0,79 (0,67; 0,95)	7 (4; 31)
≥20%	213	96 (45,1)	102	59 (57,8)	0,60 (0,36; 0,99)	0,78 (0,63; 0,98)	8 (5; 105)
≥30%	213	75 (35,2)	102	47 (46,1)	0,64 (0,38; 1,06)	-	-
≥40%	213	48 (22,5)	102	32 (31,4)	0,64 (0,36; 1,12)	-	-
≥50%	213	35 (16,4)	102	20 (19,6)	0,81 (0,42; 1,57)	-	-
Skala BPRS							
≥10%	213	121 (56,8)	101	74 (73,3)	0,48 (0,27; 0,83)	0,78 (0,66; 0,92)	7 (4; 20)
≥20%	213	98 (46,0)	101	60 (59,4)	0,58 (0,35; 0,97)	0,77 (0,63; 0,97)	8 (5; 65)
≥30%	213	80 (37,6)	101	49 (48,5)	0,64 (0,38; 1,06)	-	-
≥40%	213	57 (26,8)	101	37 (36,6)	0,63 (0,37; 1,09)	-	-
≥50%	213	45 (21,1)	101	26 (25,7)	0,77 (0,43; 1,41)	-	-
Skala CGI-I							
≥bardzo	214	11 (5,1)	102	2 (2,0)	2,71 (0,57; 25,55)	-	-

duża poprawa							
≥duża poprawa	214	57 (26,6)	102	34 (33,3)	0,73 (0,42; 1,26)	-	-
≥min poprawa	214	123 (57,5)	102	64 (62,9)	0,80 (0,49; 1,34)	-	-

Szansa wystąpienia $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ poprawy stanu klinicznego pacjenta mierzonej w skali PANSS w grupie sertindolu stanowi odpowiednio 53% i 60% tej szansy w grupie risperidonu, natomiast szansa wystąpienia $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ poprawy stanu klinicznego pacjenta mierzonej w skali BPRS w grupie sertindolu stanowi odpowiednio 48% i 58% tej szansy w grupie risperidonu. Wyniki te są istotne statystycznie na niekorzyść sertindolu.

Obliczone na podstawie wyników z badania M95-372 korzyści względne wynoszą 0,79 (RB 95% CI: 0,67; 0,95) dla co najmniej 10% poprawy stanu klinicznego mierzonej w skali PANSS oraz 0,78 (RB 95% CI: 0,63; 0,98) dla poprawy $\geq 20\%$. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących sertindol stanowi 79% oraz 78% tego prawdopodobieństwa w grupie risperidonu odpowiednio dla $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ stopnia poprawy klinicznej wyrażonej w skali PANSS. Wartość NNH dla co najmniej 10% stopnia poprawy klinicznej mierzonej w skali PANSS wyniosła 7 (95% CI: 4; 31), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów sertindolem przez okres 12 tygodni, u jednego pacjenta nie dojdzie do co najmniej 10% poprawy stanu klinicznego. Wartość NNH dla co najmniej 20% stopniowej poprawy klinicznej mierzonej w skali PANSS wyniosła 8 (95% CI: 5; 105), co oznacza, że lecząc 8 pacjentów sertindolem przez okres 12 tyg., u jednego pacjenta nie dojdzie do co najmniej 20% poprawy stanu klinicznego. Natomiast korzyści względne dla co najmniej 10% poprawy stanu klinicznego mierzonej w skali BPRS wynoszą 0,78 (RB 95% CI: 0,66; 0,92) oraz 0,77 (RB 95% CI: 0,63; 0,97) dla poprawy $\geq 20\%$. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących sertindol stanowi 78% oraz 77% tego prawdopodobieństwa w grupie risperidonu odpowiednio dla $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ stopnia poprawy klinicznej wyrażonej w skali BPRS. Wartość NNH dla co najmniej 10% stopnia poprawy klinicznej mierzonej w skali BPRS wyniosła 7 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów sertindolem przez okres 12 tygodni, u jednego pacjenta nie dojdzie do co najmniej 10% poprawy stanu klinicznego. Wartość NNH dla co najmniej 20% stopniowej poprawy klinicznej mierzonej w skali BPRS wyniosła 8 (95% CI: 5; 65), co oznacza, że lecząc 8 pacjentów sertindolem przez okres 12 tyg., u jednego pacjenta nie dojdzie do co najmniej 20% poprawy stanu klinicznego.

Obliczone na podstawie dostępnych danych ilorazy szans dla co najmniej 30, 40 i 50% poprawy mierzonej zarówno w skali PANSS, jak i w skali BPRS nie wykazują istotności statystycznej. Ponadto żaden z wyników dla poprawy mierzonej w skali CGI-I nie uzyskał znamienności statystycznej.

Ocena skuteczności leczenia w wybranych skalach

Skala	Sertindol		Risperidon		Różnica średnich zmian [95%CI]
	N	Średnia zmiana liczby punktów (SD)	N	Średnia zmiana liczby punktów (SD)	
Skala PANSS ogółem	213	-12,0 (22,1)	102	-19,0 (21,3)	7,0 (1,85; 12,16)
Skala PANSS objawy pozytywne	213	-3,3 (6,9)	102	-5,8 (6,3)	2,5 (0,92; 4,08)
Skala PANSS objawy negatywne	213	-2,5 (6,5)	102	-3,7 (5,9)	1,2 (-0,29; 2,69)
Skala BPRS ogółem	213	-7,0 (13,1)	101	-10,9 (12,7)	3,9 (0,83; 6,97)
Skala BPRS objawy pozytywne	213	-2,4 (4,6)	101	-3,5 (4,5)	1,1 (0,02; 2,18)
Skala SANS	162	-7,5 (18,2)	84	-10,3 (19,0)	2,8 (-2,07; 7,67)
Skala CGI-S	213	-0,5 (0,9)	101	-0,8 (1,0)	0,3 (0,08; 0,52)

Zmiana ilości punktów względem stanu wyjściowego w skali CGI-S, w skali PANSS ogółem oraz w skali BPRS ogółem, a także w komponentach odnoszących się do objawów pozytywnych w obu tych skalach była większa w grupie otrzymującej risperidon niż sertindol. Różnica średnich zmian we wszystkich powyższych przypadkach jest istotna statystycznie na korzyść risperidonu.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie wykazano znamiennych różnic pomiędzy zastosowaniem sertindolu a risperidonu u pacjentów, u których nieskuteczne okazało się wcześniej leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi w odniesieniu do zmiany liczby punktów w skali PANSS w komponentach objawów negatywnych oraz liczby punktów w skali SANS.

Podsumowując wyniki porównania efektywności klinicznej sertindolu i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi należy stwierdzić, iż prawdopodobieństwo wystąpienia $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ poprawy stanu klinicznego pacjenta mierzonej w skali PANSS oraz w skali BPRS w grupie sertindolu było mniejsze niż w grupie risperidonu. Zmiana ilości punktów względem stanu wyjściowego w skali CGI-S, w skali PANSS ogółem oraz w skali BPRS ogółem, a także w komponentach odnoszących się do objawów pozytywnych w obu tych skalach była większa w grupie otrzymującej risperidon niż sertindol (wyniki istotne statystycznie na korzyść risperidonu). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Źródło: AW-12

Dodatkowe dane na temat skuteczności

Do analizy efektywności klinicznej włączono także retrospektywne, obserwacyjne badanie Azorin 2008, którego celem było określenie, czy stosowanie sertindolu po niepowodzeniu terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi jest korzystne dla pacjentów z chorobami psychicznymi. Jest to badanie z jedną grupą terapeutyczną obejmującą 344 osoby biorące udział w programie Sertindole Safety Study (SSS).

Pacjenci włączeni do badania Azorin 2008 wykazywali dobrą odpowiedź na leczenie sertindolem i poddali się terapii w następujących po sobie czterech 6-miesięcznych okresach leczenia (okres I – terapia lekiem innym niż sertindol; okres II – terapia sertindolem; okres III – powrót do terapii lekiem innym niż sertindol; okres IV – ponowna terapia sertindolem). Ocenianymi punktami końcowymi były: liczba i czas trwania hospitalizacji, liczba zachowań samookaleczających, wskaźniki statusu społecznego, zmiany objawów klinicznych, czas i powody zakończenia terapii lub zmiany leków.

W czasie leczenia sertindolem odnotowano poprawę we wszystkich analizowanych parametrach oceniających skuteczność. Średnia liczba hospitalizacji w roku z powodu pogorszenia objawów psychotycznych uległa zmianie w następujący sposób: okres I - 3,4, okres II – 1,0, okres III – 2,0, okres IV – 1,8. Jak podali autorzy znaczącej redukcji uległ czas hospitalizacji pacjentów leczonych sertindolem, a chorzy przyjmujący sertindol uzyskiwali lepsze parametry społeczne.

Źródło: AW-12

Wyniki badań wtórnych

- Levis 2009

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sertindolu u pacjentów ze schizofrenią. Do przeglądu włączono 3 badania: Daniel 1998, Hale 2000 (sertindol vs haloperidol) oraz van Kammen 1996 (sertindol vs placebo). Zaznaczono, że w przeglądzie nie uwzględniano badania Zimbroff 1997 porównującego sertindol z haloperidolem, motywując to dużym odsetkiem pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia w czasie trwania badania. W przeglądzie analizowano m. in. rezygnacje z badania ogółem, incydenty EPS, przyrost masy ciała, działania niepożądane. Autorzy przeglądu Levis 2009 wykazali, iż sertindol w dawce 24 mg podawany raz dziennie był lepiej tolerowany niż haloperidol. Ponadto, występowanie objawów pozapiramidowych było wyższe w grupie leczonej haloperidolem w porównaniu do grupy otrzymującej sertindol (we wszystkich analizowanych dawkach). Autorzy przeglądu Levis 2009 nie wykazali różnic istotnych statystycznie w ≥ 30 , 40 i 50% poprawie stanu klinicznego wyrażonej w skali PANNS. Wykazano natomiast, że w trakcie leczenia sertindolem częściej odnotowywano występowanie: zaburzeń kardiologicznych, przyrostu masy ciała, nieżyty nosa oraz zaburzeń seksualnych niż w grupie haloperidolu.

- Komossa 2009

Autorzy przeglądu oceniali efektywność kliniczną sertindolu w leczeniu pacjentów ze schizofrenią. Do przeglądu włączono 2 badania: Azorin 2006 oraz Kane 2005 (poster do badania M95-327). Obie próby kliniczne bezpośrednio porównywały skuteczność i bezpieczeństwo sertindolu z risperidonem. Należy zaznaczyć, iż oba eksperymenty różniły się kryteriami włączenia pacjentów do badania – w badaniu Azorin 2006 populację docelową stanowiły osoby ze schizofrenią, które nie były wcześniej leczone preparatami przeciwpsychotycznymi lub uzyskały dobrą odpowiedź na poprzednią terapię, natomiast w badaniu Kane 2005 chorzy na schizofrenię, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie przeciwpsychotyczne. Zaznaczono, iż różnice pomiędzy populacjami mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki. Ponadto, wyniki badania Kane 2005 zostały zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego, co w istotny sposób obniża wiarygodność badania. W przeglądzie analizowano skuteczność leczenia w skali PANNS (wynik całkowity, objawy pozytywne oraz objawy negatywne), w skali GAF, a także występowanie działań niepożądanych w tym: objawy pozapiramidowe, zgony, wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia seksualne. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż wyniki dla sertindolu w w/w punktach końcowych cechują się brakiem istotności statystycznej (z

wyjątkiem: wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia ejakulacji). RR dla wydłużenia odstępu QT wynosiło 4,86 (95%CI: 1,94; 12,8), dla zaburzeń ejakulacji 2,90 (95%CI: 1,32; 6,35). Oba uzyskane wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść sertindolu.

- Bagnall 2003

W przeglądzie systematycznym Bagnall 2003 oceniono efektywność kliniczną atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii. Analizą objęto 171 badań, z których 3 dotyczyły sertindolu (Daniel 1998, Hale 2000 oraz van Kammen 1996). Za główne punkty końcowe oceniane w przeglądzie uznano m. in: zmiany w skali PANSS, działania niepożądane (objawy pozapiramidowe, bezsenność, senność, zmiana masy ciała, hipotonia ortostatyczna, nieżyt nosa, zaburzenia ejakulacji). Wyniki istotne statystycznie uzyskano wyłącznie w przypadku objawów pozapiramidowych dla dawki sertindolu równej 20 mg, hipotonii ortostatycznej dla dawki sertindolu równej 24 mg, zaburzeń ejakulacji, wydłużenia odcinka QT < 500 ms oraz nieżyty nosa. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie na niekorzyść sertindolu. Parametr RR wynosił odpowiednio: 0,24 (95%CI: 0,07; 0,84), 2,67 (95%CI: 1,07; 6,65), 4,81 (95%CI: 1,06; 21,79), 23,0 (95%CI: 1,37; 386,6) oraz 2,09 (95%CI: 1,09; 3,13).

- Leucht 2003

W przeglądzie systematycznym Leucht 2003 oceniano leki nowej generacji w leczeniu schizofrenii pod względem częstości występowania nawrotu choroby oraz rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Łącznie do analizy włączono 17 badań, przy czym tylko jedno dotyczyło sertindolu (Daniel 1998). Uzyskano istotny statystycznie wynik dla wskaźnika nawrotu choroby na korzyść sertindolu względem haloperidolu. Parametr NNT wyniósł 11,0 (95%CI: 7; 50) co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów sertindolem zamiast haloperidolem należy się spodziewać 1 dodatkowego uniknięcia nawrotu choroby. Ponadto, autorzy przeglądu Leucht 2003 zamieścili informację, iż więcej rezygnacji z powodu nie stosowania się do zaleceń leczenia wystąpiło w grupie leczonej haloperidolem.

Źródło: AW-12

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. 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.

Bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji

Do analizy w długim okresie obserwacji włączono badanie Daniel 1998, w którym okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Badanie dotyczyło porównania efektywności klinicznej sertindolu i haloperidolu u pacjentów ze schizofrenią.

Działanie niepożądane	Sertindol		Haloperidol		OR [95%CI]	NNT/ [95%CI]
	N	n(%)	N	n(%)		
Rezygnacja z powodu niestosowania się do zaleceń	141	2 (1,4)	141	13 (7,1)	0,14 (0,01; 0,65)	13 (8; 35)
Rezygnacja z powodu zaburzeń neurologicznych	141	10 (7)	141	24 (17)	0,37 (0,15; 0,85)	11 (6; 42)
Hospitalizacja psychiatryczna	141	2 (1,4)	141	12 (8,5)	0,15 (0,02; 0,72)	15 (8; 43)
Objawy pozapiramidowe ogółem	141	41 (29)	141	65 (46)	0,48 (0,28; 0,81)	6 (4; 18)
Nieżyt nosa	141	49 (35)	141	26 (18)		
Zaburzenia ejakulacji	141	33 (31)	141	6 (6)		
Przyrost masy ciała	141	19 (14)	141	3 (2)		
Wydłużenie odcinka QTc ≥ 500 msec	141	11 (8)	141	0 (0)		

* Obliczone przez analityka w oparciu o dostępne dane.

Po 12 miesiącach leczenia częstość rezygnacji z powodu niestosowania się do zaleceń oraz z powodu zaburzeń neurologicznych była większa w grupie leczonej haloperidolem. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie sertindolu stanowi odpowiednio 14% i 37% tej szansy w grupie haloperidolu. Częstość występowania hospitalizacji psychiatrycznych i objawów pozapiramidowych ogółem również była większa w grupie leczonej haloperidolem. Szansa

wystąpienia tych punktów końcowych w grupie sertindolu stanowi odpowiednio 15% i 48% tej szansy w grupie haloperidolu. Wszystkie powyższe wyniki są istotne statystycznie na korzyść sertindolu. Natomiast częstość występowania nieżytu nosa, przyrostu masy ciała, zaburzeń ejakulacji oraz wydłużenia odcinka QTc \geq 500msec była większa w grupie leczonej sertindolem. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych w grupie sertindolu jest odpowiednio ponad dwa, ponad siedem, blisko siedem oraz dwadzieścia pięć razy większa od tej szansy w grupie haloperidolu. Powyższe wyniki są istotne statystycznie na korzyść haloperidolu.

Dla następujących punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem sertindolu i haloperidolu w rocznym okresie obserwacji: odsetek pacjentów, u których wystąpiło choć jedno działanie niepożądane, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z powodu wystąpienia leukopenii, rezygnacja z powodu nieprawidłowych wyników laboratoryjnych, rezygnacja z powodu wydłużenia odstępu QT, ból głowy, bezsenność, infekcje, senność, zawroty głowy, astenia, suchość w ustach, ból mięśni, nudności, napady kaszlu, niestrawność, psychoza, wymioty, przypadkowe urazy, przedawkowanie, zapalenie pochwy, wydłużenie odcinka QT do co najmniej 500msec.

Bezpieczeństwo w krótkim okresie obserwacji

Do analizy w krótkim okresie obserwacji włączono badania porównujące efektywność kliniczną sertindolu i haloperidolu u pacjentów ze schizofrenią (badanie Zimbroff 1997, badanie Hale 2000 i badanie M93-098; okres obserwacji we wszystkich badaniach- 8 tyg.), badanie porównujące efektywność kliniczną sertindolu i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią (badanie Azorin 2006; okres obserwacji- 12 tyg.) oraz badanie porównujące efektywność kliniczną sertindolu i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią, u których nieskuteczne okazało się wcześniejsze leczenie lekiem przeciwpsychotycznym (badanie M95-372; okres obserwacji- 12 tyg.).

Działanie niepożądane	Dawka sertindolu	Sertindol		Komparator		OR [95%CI]	NNT/ [95%CI]
		N	n(%)	N	n(%)		
vs Haloperidol							
Objawy pozapiramidowe ogółem	20mg	117	18 (15)	115	57 (50)	0,18 (0,09; 0,36)	3 (3; 5)
	24mg	114	24 (21)	115	57 (50)	0,27 (0,14; 0,51)	4 (3; 7)
Działania niepożądane ogółem	16mg	127	86 (68)	125	100 (80)	0,52 (0,28; 0,97)	9 (5; 71)
	20mg	128	84 (66)	125	100 (80)	0,48 (0,26; 0,87)	7 (4; 30)
	24mg	117	81 (69)	125	100 (80)	0,56 (0,3; 1,05)	-
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych**	16mg	127	9 (7,1)	125	0 (0)		
	20mg	128	6 (4,7)	125	0 (0)		
	24mg	117	13 (11,1)	125	0 (0)		
Nieżył nosa (badanie Zimbroff 1997)		216	75 (34,7)	208	38 (17,6)		
Nieżył nosa (badanie Hale 2000)		372	22 (5,9)	125	1 (1)		
Nieżył nosa (badanie M93-098)		231	63 (27,3)	115	19 (17,0)		
Zaburzenia ejakulacji(Zimbroff 1997)		163	26 (16)	166	5 (3)		
Zaburzenia ejakulacji (Hale 2000)		233	34 (14,6)	84	2 (2)		
Zaburzenia ejakulacji (M93-098)		168	28 (16,7)	84	1 (1,2)		
Zawroty głowy**		231	37 (16)	115	8 (7)		
Wydłużenie odcinka QTc \geq 500ms	20mg	108	2 (2)	108	0 (0)	7,46 (0,46; 120,01)	-
	24mg	104	6 (6)	108	0 (0)		
vs Risperidon							
Zaburzenia ejakulacji		54	10 (18,5)	59	2 (3,4)		

Wydłużenie odstępu QT	97	22 (22,7)	89	4 (4,5)	██████████	██████████
Odstęp QT>60ms	90	12 (13,3)	81	1 (1,2)	██████████	██████████
vs Risperidon (II rzut)						
Objawy pozapiramidowe ogółem	216	45 (20,8)	105	38 (36,2)	0,46 (0,27; 0,81)	7 (4; 21)

* Obliczone przez analityka w oparciu o dostępne dane.

** Wyniki jednego z włączonych do porównania badań.

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem:

- sertindolu i haloperidolu w okresie obserwacji 8 tyg.:
- wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem **na korzyść sertindolu**;
- wystąpienie działań niepożądanych ogółem **na korzyść sertindolu** (dla dawki 16mg i 20mg; dla dawki 24 mg sertindolu iloraz szans nie wykazał znamienności statystycznej);
- nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skali SAS **na korzyść sertindolu** (dla porównania sertindolu w dawce 12 mg i 20 mg z haloperidolem w dawce 4 mg, 8 mg i 16 mg oraz sertindolu w dawce 24 mg z haloperidolem w dawce 16 mg; różnice średnich zmian punktów w skali SAS dla porównania 24 mg sertindolu z 4 mg i 8 mg haloperidolu nie są istotne statystycznie);
- nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skali BAS **na korzyść sertindolu** (dla porównania sertindolu w dawce 20 mg i 24 mg z haloperidolem w dawce 4 mg, 8 mg i 16 mg oraz sertindolu w dawce 12 mg z haloperidolem w dawce 4 i 8 mg; różnice średnich zmian punktów w skali BAS dla porównania 12 mg sertindolu z 16 mg haloperidolu nie są istotne statystycznie);
- nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skali AIMS **na korzyść sertindolu** (dla porównania sertindolu w dawce 20 mg z haloperidolem we wszystkich dawkach; pozostałe porównania dla tego punktu końcowego nie wykazały istotności statystycznej);
- rezygnacja z powodu działań niepożądanych ██████████ (wyniki jednego z trzech włączonych do porównania badań; wyniki pozostałych badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podobnie jak wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla dawek 20 mg i 24 mg, do której włączono dwa spośród trzech badań);
- nieżyt nosa ██████████
- zaburzenia ejakulacji ██████████
- zawroty głowy ██████████ (wynik jednego z dwóch badań włączonych do porównania; wyniki drugiego badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami);
- wydłużenie odcinka QTc ≥ 500 ms ██████████ (dla dawki sertindolu 24 mg; dla dawki 20 mg wynik nieistotny statystycznie);
- sertindolu i risperidonu w okresie obserwacji 12 tyg.:
- zaburzenia ejakulacji ██████████
- wydłużenie odstępu QT ██████████
- średnia długość odstępu QTc po zakończeniu badania ██████████
- zmiana długości odstępu QT w obrazie EKG >60ms względem wartości wyjściowej ██████████
- sertindolu i risperidonu w II rzucie w okresie obserwacji 12 tyg.:
- objawy pozapiramidowe ogółem **na korzyść sertindolu**;
- wydłużenie odcinka QTc ██████████
- wystąpienie odstępu QT i QTc>60ms ██████████

Dla następujących punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem

- sertindolu i haloperidolu w okresie obserwacji 8 tyg.: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z badania powodu braku skuteczności, senność, nudności, niedowidzenie, astenia, ból głowy, hipotonia ortostatyczna, bezsenność, zaparcia, niestrawność, ból mięśni, suchość w ustach, choroby zębów, wymioty, ból brzucha, infekcje, bolesne miesiączkowanie, zapalenie pochwy;
- sertindolu i risperidonu w okresie obserwacji 12 tyg.: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z badania powodu braku skuteczności, wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skal: SAS, BAS, AIMS, wystąpienie działań niepożądanych ogółem, przyrost masy ciała, niepokój, bezsenność, senność, zaparcia, astenia, zapalenie gardła, impotencja, drżenie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia snu, wzrost wydzielania śliny, brak miesiączki, maksymalne wydłużenie QTc w obrazie EKG (≥ 500 ms), wystąpienie odstępu QTc >60 ms, blok przewodnictwa w obrębie pęczka Hissa;
- sertindolu i risperidonu w II rzucie w okresie obserwacji 12 tyg.: rezygnacja z badania ogółem, rezygnacja z powodu działań niepożądanych, rezygnacja z badania powodu braku skuteczności, wystąpienie działań niepożądanych ogółem, ból głowy, bezsenność, wymioty, niestrawność, nieżyt nosa, zaburzenia ejakulacji, nudności, senność, zawroty głowy, ból, infekcje, przypadkowe wypadki, akatyzyja, nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skal: SAS, BAS, AIMS, średnia zmiana masy ciała, zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$;

Źródło: AW-12

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dane pochodzące ze strony internetowej firmy Lundbeck, aktualnego PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) za okres: 12 styczeń - 11 lipiec 2009, a także informacje pochodzące z internetowych baz danych. Działania niepożądane, które zostały wyodrębnione w badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- EPOS (European Post-Marketing Observational Sertindole Study)

Badanie postmarketingowe, porównujące 2 kohorty: pacjentów leczonych sertindolem i pacjentów leczonych innymi lekami. Ze względu na wycofanie sertindolu z rynku w roku 1998 liczba pacjentów pierwotnie włączonych do badania uległa znacznej redukcji i badanie to zostało zakończone wcześniej niż było to planowane.

Najczęstszym powodem utraty pacjentów w grupie sertindolu było wycofanie zgody na udział w badaniu (59 osób (5,5%) w grupie sertindolu; 25 osób (2,0%) w grupie innych leków). W trakcie trwania eksperymentu z powodu zgonu utracono 11 pacjentów z grupy sertindolu oraz 10 z grupy nie leczonej sertindolem.

Łącznie w grupie sertindolu odnotowano 14 przypadków działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem. Najwięcej przypadków działań niepożądanych w grupie sertindolu dotyczyło układu nerwowego (8 przypadków), natomiast w grupie leczonej innymi lekami największą ilość przypadków odnotowano w obrębie całego ciała (5 przypadków). W trakcie trwania badania odnotowano łącznie 4 poważne przypadki działań niepożądanych związanych z układem krążenia (2 osoby w grupie sertindolu oraz 2 w grupie leczonej innymi lekami). Większą liczbę przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem odnotowano w grupie leczonej innym lekiem niż sertindol (58 przypadków) niż w grupie sertindolu (51 przypadków). Najczęściej pojawiające się poważne działania niepożądane w grupie sertindolu dotyczyły: całego ciała, układu pokarmowego oraz układu krążenia, natomiast w przypadku porównywanej kohorty: całego ciała, układu oddechowego oraz układu krążenia.

- PEM (Prescription-Event Monitoring)

W badaniu uwzględniono pacjentów przyjmujących sertindol, olanzapinę oraz risperidon.

W badaniu PEM odnotowano łącznie 422 przypadki zgonu, w tym 7 (1,5%) w grupie sertindolu oraz 415 (2,5%) w grupie leczonej innymi lekami. Zgon z powodów sercowo-naczyniowych wystąpił u 2 pacjentów przyjmujących sertindol oraz u 135 osób leczonych pozostałymi lekami. Dodatkowo, odnotowano 6 przypadków wydłużenia odstępu QT w grupie sertindolu oraz żadnego przypadku w grupie porównywanej kohorty. Należy zaznaczyć, iż u 5 pacjentów z grupy sertindolu, u których wystąpiło wydłużenie odstępu QT stosowano dodatkową terapię innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

- ESES (European Sertindole Safety and Exposure Survey)

Retrospektywne badanie mające na celu ocenę częstości występowania zgonów oraz poważnych działań niepożądanych u pacjentów leczonych sertindolem w codziennej praktyce klinicznej.

Głównym powodem przepisywania pacjentom sertindolu był brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, a także działania niepożądane występujące podczas poprzedniej terapii. W trakcie terapii sertindolem rejestrowano 35 (0,4%) zgonów, w tym najczęściej z przyczyn kardiologicznych (11 osób). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia sertindolem były próby samobójcze (18 osób (0,21%)) oraz wydłużenie odstępu QTc (10 osób (0,12%)). Odsetek odnotowanych działań niepożądanych był niski.

- SSS (Sertindole Safety Survey)

Retrospektywne badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania sertindolu w leczeniu schizofrenii. Uczestników przydzielono do grupy, w której pacjenci stosowali sertindol przed wycofaniem go z rynku i kontynuowali dalsze leczenie (kohorta I) oraz grupy, w której chorym przepisywano leczenie sertindolem po jego wycofaniu z rynku (kohorta II). Najczęstszym powodem przepisywania pacjentom sertindolu w obu kohortach był brak skuteczności wcześniejszego leczenia.

W badaniu zarejestrowano 10 (0,7%) zgonów. Najczęściej zgony po zastosowaniu sertindolu rejestrowano z przyczyn innych niż samobójstwo i nagły zgon. W trakcie badania odnotowano 3 nagłe zgony (2 spowodowane zawałem serca oraz 1 z powodu wystąpienia zatorowości tętnicy płucnej) oraz 4 zgony z innych przyczyn (1 przypadek zatorowości tętnicy płucnej, 1 przypadek zawału serca, 1 przypadek zawału tętnicy krezkowej oraz 1 przypadek zatrucia). Łącznie odnotowano 87 (6,08%) przypadków poważnych działań niepożądanych, w tym do najczęściej występujących zaliczono inne poważne działania niepożądane oraz wydłużenie odstępu QTc. Jak podano w publikacji wśród 24 incydentów kardiologicznych 15 dotyczyło wydłużenia odstępu QTc, 1 nieprawidłowości w EKG, 4 zaburzeń rytmu zatokowego, 3 niewydolności serca oraz 1 zawału serca.

- Brandford 2002- abstrakt konferencyjny

W grupie osób przyjmujących sertindol odnotowano 2 zgony, w grupie risperidonu 7, a olanzapiny 3. Wskaźnik śmiertelności w grupie sertindolu był wyższy w porównaniu do tego parametru w grupie olanzapiny oraz niższy w porównaniu do grupy risperidonu.

- SCoP (Sertindole Cohort Prospective Study)- abstrakt konferencyjny

Prospektywne badanie postmarketingowe przeprowadzone wśród pacjentów ze schizofrenią zrandomizowanych do grup sertindolu i risperidonu. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa sertindolu w porównaniu do risperidonu w rutynowej praktyce klinicznej.

Odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon były porównywalne w obydwu analizowanych grupach interwencyjnych (odpowiednio 1,3 w grupie sertindolu oraz 1,24 w grupie risperidonu). Jednakże odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon z przyczyn kardiologicznych był ponad dwa razy wyższy w grupie sertindolu (odpowiednio 0,37 w grupie sertindolu oraz 0,16 w grupie risperidonu).

W marcu 2010 r. wyniki powyższego badania zostały opublikowane. W badaniu nie stwierdzono wpływu leczenia na całkowitą śmiertelność pacjentów (sertindol 64 zgony, risperidon 61 zgonów; HR [90% CI]= 1,12 [0,83; 1,50]) oraz zdarzeń kardiologicznych wymagających hospitalizacji (sertindol 10 przypadków, risperidon 6 przypadków; HR [95% CI]= 1,73 [0,63; 4,78]). Śmiertelność z przyczyn kardiologicznych była wyższa w grupie sertindolu (Independent Safety Committee: 31 zgonów kardiologicznych w grupie sertindolu vs 12 w grupie risperidonu; HR [95% CI]= 2,84 [1,45; 5,55], p=0,0022; badacze: 17 zgonów kardiologicznych w grupie sertindolu vs 8 w grupie risperidonu; HR [95% CI]= 2,13 [0,91; 4,98], p=0,081). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do popełnionych samobójstw, natomiast mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących sertindol podjęło próby samobójcze (Independent Safety Committee: 68 prób samobójczych w grupie sertindolu vs 78 w grupie risperidonu; HR [95% CI]= 0,93 [0,66; 1,29], p=0,65; badacze: 43 próby samobójcze w grupie sertindolu vs 65 w grupie risperidonu; HR [95% CI]= 0,67 [0,45; 0,99], p=0,044). Źródło: AW-47

- Rejestr działań niepożądanych PSUR



Źródło: AW-12

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sertindolu do działań niepożądanych istotnie różnych od obserwowanych podczas podawania placebo występujących u ponad 1% pacjentów zaliczano: nieżyt lub niedrożność nosa, zaburzenia wytrysku (zmniejszona objętość ejakulatu), zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, hipotonię ortostatyczną, zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe, duszność, parestezje oraz wydłużenie odstępu QT.

Odsetek pacjentów leczonych sertinolem, zgłaszających występowanie objawów pozapiramidowych, był podobny jak u pacjentów otrzymujących placebo, liczba pacjentów leczonych sertinolem, którzy wymagali leczenia z powodu objawów pozapiramidowych, była taka sama jak u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaraportowano występowanie następujących działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$): nieżyt nosa, niedrożność nosa;

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$): zwiększenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT, obecność erytrocytów w moczu, obecność leukocytów w moczu, obrzęk obwodowy, zawroty głowy, parestezje, duszność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia wytrysku;

Niezbędnie często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$): torsade de pointes, omdlenia, drgawki, zaburzenia ruchów, hiperglikemia;

Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): złośliwy zespół neuroleptyczny;

Źródło: AW-7

Sertindole. Another „atypical” neuroleptic; QT prolongation, Rev Prescrire January 2007; 27 (279): 9-1/9-5

Sertindol został wprowadzony do obrotu po raz pierwszy w 1996r. w kilkunastu krajach europejskich, po dwóch latach został wycofany z użycia z powodu licznych kardiologicznych działań niepożądanych. Na podstawie dwóch porównawczych badań klinicznych stwierdzono, że dzienna dawka sertindolu (24 mg) jest równie skuteczna jak 10 mg haloperidolu. Ponadto sertindol nie był bardziej skuteczny niż risperidon w badaniu porównującym te dwa leki. Podobnie do innych leków atypowych, sertindol powoduje kilka krótkoterminowych działań niepożądanych (objawów pozapiramidowych), przy dawkach stosowanych w badaniach klinicznych. Powoduje również przyrost masy ciała. Ze względu na fakt, iż posiada zdolność blokowania receptorów alfa może powodować hipotensję ortostatyczną i redukować objętość ejakulatu, zaparcia, suchość w jamie ustnej. Sertindol powoduje zależny od dawki leku wzrost odstępu QT znacznie częściej w porównaniu do haloperidolu i znacznie częściej niż inne leki atypowe, takie jak risperidon czy olanzapina. Podejrzewano również, że zastosowanie sertindolu może się wiązać ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednakże nie zostało to dowiedzione. Stosowanie sertindolu wiąże się z wysokim ryzykiem interakcji farmakokinetycznych. W praktyce, kiedy należy wycofać stosowanie haloperidolu ze względu na działania niepożądane, zwłaszcza reakcje neurologiczne, lepiej jest np. zastosować amisulpryd w drugiej linii terapii aniżeli wystawiać pacjentów na potencjalnie niebezpieczne działanie sertindolu.

Źródło: AW-42

Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview, WPA Section Report; Alp Üçok, Wolfgang Gaebel, World Psychiatry 2008;7:58-62

Średnie wydłużenie odstępu QT u zdrowej osoby dorosłej wynosi około 400 msek. Wydłużenie odstępu QTc do 500 msek lub więcej uważa się za znaczący czynnik ryzyka dla *torsade de pointes* (wielokształtny częstoskurcz komorowy). Sertindol w dawce klinicznej wydłuża odstęp QTc o 22 msek i zmiana jest zależna od wysokości dawki. Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko arytmii i niespodziewanych zgonów spowodowanych tym lekiem. Z drugiej strony zbadano odsetek zgonów i arytmii sercowej w badaniach dotyczących sertindolu w porównaniu do risperidonu i olanzapiny. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odsetkach zgonów pomiędzy porównywanymi lekami. Odnotowano sześć przypadków wydłużenia odstępu QT w grupie sertindolu, ryzyko wyniosło 1.3%, i było podobne jak

w innych badaniach klinicznych dotyczących tego leku, i wyższe w porównaniu z pacjentami leczonymi olanzapiną i risperidonem.

Źródło: AW-43

Anna Żebrowska, Marek Jarema, Zastosowanie kliniczne sertindolu w leczeniu schizofrenii, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2008, 1, 75-93

„Sertindol ogólnie jest dobrze tolerowanym lekiem, do najczęściej relacjonowanych objawów niepożądanych należą: nieżyt nosa, obniżenie objętości ejakulatu, hipotonia ortostatyczna, niewielki wzrost wagi. Częstość występowania objawów pozapiramidowych podczas stosowania leku jest podobna jak przy placebo. W przeciwieństwie do większości leków przeciwpsychotycznych sertindol nie powoduje sedacji, dzięki czemu nie pogarsza funkcji poznawczych. Stosowanie sertindolu wiąże się z większym, w porównaniu do większości innych leków przeciwpsychotycznych, wydłużeniem odstępu QT. Jednak dane z badań przedklinicznych sugerują, że lek posiada także elektrofizjologiczne właściwości ochronne, dzięki czemu wydłużenie QT nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem arytmii. Duże analizy kohortowe dowodzą, że podczas stosowania sertindolu śmiertelność z przyczyn kardiologicznych, jak i całkowita śmiertelność jest podobna lub niższa niż w przypadku innych leków atypowych. Z powodu potencjału wydłużania QT sertindol nie powinien być stosowany jako lek I rzutu w pierwszym epizodzie psychotycznym. Pomimo tego, jego korzystny profil działań niepożądanych sprawia, że stanowi interesującą alternatywę terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie początkowo wybranym lekiem przeciwpsychotycznym.”

Informacje dotyczące wydłużenia odstępu QT:

„Wiele leków psychotropowych powoduje wydłużenie odstępu QT. Ogólnie wpływ tych leków na QT można podzielić na 3 kategorie (Glassman i wsp., 2001):

- 1) występujący natychmiast po podaniu (w ciągu pierwszych minut, godzin): np. w przypadku haloperidolu, droperidolu, pimozidu, trazodonu
- 2) występujący podczas krótkoterminowego podawania (4-12 tygodni): tioridazyna, pimozid, **sertindol**, nortryptylina, klomipramina, doksepina
- 3) występujący w trakcie podawania długoterminowego (≥ 6 miesięcy): kłozapina, olanzapina, karbamazepina.

Za klinicznie istotny, sygnalizujący ryzyko wystąpienia niemiarowości próg wydłużenia odstępu QT uważa się długość odstępu QT > 500 msec lub wydłużenie o ponad 60 msec od długości wyjściowej. Jednak trzeba pamiętać, że TdP może wystąpić także przy niższych wartościach QT lub mniejszych zmianach długości QT. Stopień wydłużenia QT wykazuje zależność od dawki leku. U osób z polekowym wydłużeniem odstępu QT arytmie pojawiają się częściej w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka, takich jak wrodzony lub nabyty zespół długiego QT, wady serca, bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia), przedawkowanie leków, niewydolność nerek lub wątroby, obniżony metabolizm wątrobowy, starszy wiek, czynnikiem ryzyka jest także płeć żeńska. Jednak samo wydłużenie QT nie jest wystarczające do spowodowania zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, jest tylko jednym z markerów ryzyka wystąpienia TdP (Lindstrom i wsp., 2005). Samo w sobie wydłużenie odstępu QT jest asymptomatyczne. Większość leków wydłużających odstęp QT blokuje kanały szybkiej składowej opóźnionego prostującego prądu potasowego (L, delayed rectifier potassium channel). Białko tego kanału jest kodowane przez gen HERG. Kanał ten jest odpowiedzialny za zakończenie potencjału czynnościowego (AP - action potential) w miocardium i repolaryzację kardiomiocytów, czyli fazę rozkurczu serca. Blokada kanału Ikr prowadzi do wydłużenia AP i QT. Tak więc wydłużenie odstępu QT w EKG koreluje z wydłużeniem potencjału czynnościowego (AP), a kiedy AP jest wydłużony, wydłużony jest czas repolaryzacji serca. Badania in vitro na ludzkich komórkach transfekowanych genem HERG, kodującym białko tzw opóźnionego prostowniczego kanału potasowego Ikr potwierdzają, że sertindol wydłuża odstęp QT przez blokadę tych kanałów (Kongsamut i wsp., 200; Rampę i wsp., 1998).

Leki wydłużające odstęp QT niosą ze sobą ryzyko zaburzeń rytmu różnego stopnia, ponieważ wydłużenie odstępu QT zwiększa ryzyko arytmii komorowych tylko w pewnych warunkach. Prawdopodobieństwo wyzwolenia arytmii komorowej zwiększa się w obecności klinicznego substratu, jakim jest niejednorodna repolaryzacja pomiędzy sąsiadującymi kardiomiocytami. Poza tym, indukcja zaburzeń rytmu wymaga czynnika spustowego, którym są wczesne depolaryzacje następcze. Podczas stosowania leków wydłużających QT, jeżeli nie występuje jednocześnie odpowiednia elektrofizjologiczna przeciwwaga dla blokującego wpływu na kanały Ikr, wzrasta ryzyko arytmii. Lekami najczęściej powodującymi zaburzenia rytmu tego typu są leki antyarytmiczne klasy Ia i III, oszacowane ryzyko wystąpienia TdP w przypadku ich stosowania wynosi 1-5% (Hohnloser i wsp., 1995; Rodeni i wsp., 1986).”

„Artykuł przygotowany dzięki grantowi edukacyjnemu firmy Lundbeck”

Źródło: AW-8

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na sen u chorych na schizofrenię, A.D. Krystal, H.W. Goforth, T. Roth, International Clinical Psychopharmacology, 2008; 23: 150-160

Sertindol i amisulprid są polecane jako alternatywa u pacjentów, którzy nie tolerują związanej z leczeniem przeciwpsychotycznym senności. "Należy jednak pamiętać o tym, że zmieniając lek przeciwpsychotyczny o działaniu sedatywnym na lek przeciwpsychotyczny, który nie powoduje senności, trzeba czynić to powoli, stopniowo, "na zakładkę", co jest szczególnie ważne gdy do leczenia wprowadza się aripiprazol. Jedynie w przypadku sertindolu wskazana może być skokowa zmiana leku, zwłaszcza jeśli poprzednio stosowany lek, podobnie jak sertindol, wiąże się z ryzykiem wydłużania odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym."

Źródło: AW-44

Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia, E. Spina, R. Zoccali, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2008), 4(5); 629-638

Sertindol jest bezpieczny i dobrze tolerowany u dorosłych pacjentów. Na podstawie bazy 2500 pacjentów, 89% z nich zgłosiło w trakcie leczenia sertindolem przynajmniej jedno działanie niepożądane. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to ból głowy (33,8%), bezsenność (31,3%), nieżyty (28,5%), nieprawidłowa ejakulacja u mężczyzn (21,8%). Powoduje w niewielkim stopniu EPS, nie powoduje sedacji czy upośledzenia funkcji poznawczych. Powoduje umiarkowany przyrost masy ciała, z minimalnym wpływem na zmianę stężenia prolaktyny, glukozy, czy poziomu lipidów. Chociaż może lekko wydłużać odstęp QT, ryzyko wydłużenia odstępu QT > 500msec jest niskie. Ze względu na fakt, iż może powodować sercowo-naczyniowe działania niepożądane, jest wskazany jako lek drugiego wyboru lub w przypadku nietolerancji pacjenta na inny lek, jednocześnie zaleca się regularne badania ECG.

Źródło: AW-14

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności kosztowej oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny: „**Analiza koszty–użyteczność sertindolu (preparat Serdolect) w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego.**” [redacted] 2010, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Ocenę opłacalności leczenia sertindolem (preparat Serdolect) w leczeniu schizofrenii przeprowadzono w ramach analizy typu koszty–użyteczność (ang. Cost-Utility Analysis, CUA), a także dodatkowo analizy koszty-efektywność (ang. Cost-Effectiveness Analysis, CEA), w oparciu o model decyzyjny wykonany w programie TreeAge Pro 2008. W ramach analizy typu koszty–użyteczność ocenę opłacalności stosowania sertindolu przeprowadzono pod kątem wpływu leczenia na jakość życia pacjentów, natomiast w analizie koszty–efektywność w kontekście zapobiegania nawrotom choroby. W analizie uwzględniono koszty oraz efekty zdrowotne terapii z udziałem sertindolu oraz leczenia z zastosowaniem komparatorów: haloperidolu oraz risperidonu.

Populacja: analiza koszty–użyteczność została przeprowadzona dla dwóch wariantów, w których uwzględniono populację pacjentów chorych na schizofrenię oraz pacjentów chorych na schizofrenię i nie tolerujących przynajmniej jednego (innego) leku przeciwpsychotycznego;

Interwencja: sertindol w dawce podtrzymującej od 12 do 20mg;

Komparator: haloperidol oraz risperidon;

Efekty zdrowotne: W analizie koszty–użyteczność miarę efektywności wyrażono w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYs). Natomiast miarę efektywności w analizie koszty–efektywność wyrażono w postaci odsetka pacjentów, u których nie wystąpił nawrót choroby.

Perspektywa: wspólna płatników za usługi zdrowotne- płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta.

Horyzont czasowy: 5 lat.

Źródło: AW-45

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

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy ekonomicznej, a które nie zostały do niej włączone.

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- Nie przyjęto horyzontu czasowego obejmującego czas do zgonu;
- W analizie uwzględniono dane dotyczące efektywności klinicznej uzyskane w rocznym horyzoncie czasowym, nie uwzględniono jednak danych dotyczących efektywności praktycznej;

Źródło: AW-39

Ograniczenia analizy:

- Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące, jednakże okres obserwacji w niektórych badaniach, z których czerpano dane dotyczące skuteczności klinicznej był krótszy i wynosił 8 tygodni;
- Badania kliniczne wykorzystane w analizie wykazały heterogeniczność;
- Przyjęto odgórnie, iż ryzyko względne przyrostu masy ciała w trakcie leczenia haloperidolem w porównaniu do leczenia sertindolem jest równe analogicznemu ryzyku dla porównania risperidonu z sertindolem;
- Nie uwzględniono działań niepożądanych określonych jako „sexual disturbances/dysfunction”;
- Nie odnaleziono bezpośrednich oszacowań wartości użyteczności w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie stosujących sertindol. W analizie przyjęto zatem, że wagi użyteczności w tej grupie chorych będą takie same jak dla risperidonu;
- W analizie założono, że prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych przyjmują takie same wartości w każdym z cykli modelu (niezależnie od czasu). W jednym cyklu może wystąpić wyłącznie jeden rodzaj działań niepożądanych (EPS bądź przyrost masy ciała bądź nadmierna senność). Przyjęto ponadto, że leczenie EPS biperydenem trwa przez cały cykl, w którym ten rodzaj działania niepożądanego wystąpił;
- Uwzględniono jedynie hospitalizacje związane z wystąpieniem nawrotu choroby. Nie uwzględniono leczenia szpitalnego z innych powodów.

Źródło: AW-45

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

W celu przeprowadzenia porównawczej analizy koszty-użyteczność leków przeciwpsychotycznych w leczeniu pacjentów ze schizofrenią skonstruowano model farmakoekonomiczny Markowa z horyzontem czasowym o długości pięciu lat. Porównywano terapie z udziałem następujących substancji podawanych w postaci doustnej: sertindol, risperidon oraz haloperidol. Przyjęto, że długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące.

Efekt zdrowotny zdefiniowano jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) przy zastąpieniu haloperidolu bądź risperidonu przez sertindol, natomiast w wersji modelu wykorzystanej w analizie koszty-efektywność jako zyskane miesiące bez wystąpienia nawrotu choroby.

Założenia przyjęte w modelu pierwotnym:

- Cykl modelu obejmuje czas trzech miesięcy,
- W modelu nie uwzględniono możliwości pozostawiania pacjenta bez terapii lekiem przeciwpsychotycznym (dropout),
- Poziom compliance zależy od rodzaju działania niepożądanego, które wystąpiło, bądź od rodzaju stosowanego leku przeciwpsychotycznego w przypadku braku działań niepożądanych,
- Brak compliance wiąże się ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby,
- W przypadku braku compliance ryzyko nawrotu jest takie samo w każdej z grup pacjentów- niezależnie od przyjmowanego leku przeciwpsychotycznego,
- Wszyscy pacjenci, u których wystąpi nawrót są leczeni szpitalnie na oddziale psychiatrycznym,
- Wystąpienie lub brak odpowiedzi na leczenie rozpatrywane jest tylko w pierwszym cyklu modelu i wpływa na wybór dalszej ścieżki terapeutycznej oraz, w bieżącym cyklu, na wysokość kosztów związanych z monitoringiem i kontrolą choroby oraz poziom użyteczności,
- Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie w kolejnym cyklu zmieniają lek (olanzapina, zarówno dla grupy leczonej sertindolem jak i komparatorami),
- Nawrót choroby generuje dodatkowe koszty leczenia oraz zmniejsza jakość życia pacjentów,
- Po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby pacjenci zmieniają leczenie (switch),

- Lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym po wystąpieniu pierwszego nawrotu choroby jest olanzapina, zarówno dla grupy leczonej sertindolem jak i komparatorami (pacjenci bez odpowiedzi na leczenie zmieniają terapię niezależnie od obecności lub braku nawrotu),
- Po wystąpieniu kolejnego nawrotu choroby pacjenci trafiają do stanu „oporny na leczenie – hospitalizacja” i pozostają w nim w przypadku wystąpienia kolejnych nawrotów,
- Przebywanie w stanie „oporny na leczenie – hospitalizacja” wiąże się z dodatkowymi kosztami oraz zmniejszeniem jakości życia pacjentów,
- Po stabilizacji choroby pacjenci oporni na leczenie trafiają do stanu „oporny na leczenie – stabilizacja”, gdzie pozostają do końca horyzontu czasowego analizy (z wyjątkiem zgonu bądź kolejnego nawrotu),
- Lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym w stanach „oporny na leczenie – hospitalizacja” oraz „oporny na leczenie – stabilizacja” jest kłozapina,
- W stanach „brak odpowiedzi na leczenie” oraz „nawrót” chory przebywa tylko jeden cykl,
- Wielkość kosztów związanych z monitorowaniem i kontrolą terapii jest wyższa w stanach: brak odpowiedzi na leczenie, nawrót, oporny na leczenie –hospitalizacja, oporny na leczenie – stabilizacja,
- Koszty hospitalizacji z powodu nawrotu choroby występują w stanach: nawrót, oporny na leczenie – hospitalizacja,
- Uwzględniono trzy działania niepożądane: EPS, sedacja i wzrost masy ciała,
- Działania niepożądane w jednym cyklu modelu występują rozłącznie (prawdopodobieństwa wystąpienia EPS, sedacji i wzrostu masy ciała oraz braku działań niepożądanych sumują się do 1),
- Wystąpienie działań niepożądanych wiąże się z dodatkowymi kosztami (tylko wystąpienie EPS) oraz spadkiem użyteczności pacjentów,
- Uwzględniono śmiertelność pacjentów; ryzyko zgonu jest stałe i nie zależy od stosowanego leku (podczas stosowania sertindolu śmiertelność z przyczyn kardiologicznych oraz samobójstw jest podobna lub niższa niż w przypadku innych leków antypsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii),
- Wszyscy pacjenci (leczeni sertindolem, risperidonem oraz haloperidolem) mają wliczaną poradę diagnostyczną na początku leczenia,
- Regularna kontrola w postaci porad terapeutycznych odbywa się u pacjentów z jednakową częstotliwością, bez względu na przyjmowany lek przeciwpsychotyczny,
- Dodatkowo pacjenci leczeni sertindolem mają wykonywane badanie EKG na początku oraz po 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii, następnie co 3 miesiące;

Założenia przyjęte w modelu dotyczącym populacji pacjentów nie tolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego (różnice w porównaniu do modelu pierwotnego):

- Jedynym komparatorem uwzględnionym w tym modelu jest risperidon,
- W przypadku wystąpienia nawrotu, bądź braku odpowiedzi na leczenie następuje zmiana terapii na kłozapinę (pominięto olanzapinę występującą jako pierwszy switch w modelu dla wariantu pierwszego); W przypadku kolejnych nawrotów pacjenci w dalszym ciągu stosują kłozapinę,
- Wystąpienie nawrotu choroby po uprzednim nawrocie wiąże się z kolejnym, dodatkowym spadkiem jakości życia,
- Jeśli przebywając w stanie „nawrót choroby” u pacjenta uzyska się kontrolę objawów (brak kolejnego nawrotu) przechodzi on do stanu terapia kolejnego rzutu (switch). Analogicznie, jeśli w stanie switch wystąpi nawrót choroby, pacjent przechodzi do stanu relapse, natomiast jeśli uzyska się kontrolę objawów – chory pozostaje w bieżącym stanie (podobnie jak w stanach oporny na leczenie- stabilizacja oraz oporny na leczenie- hospitalizacja w pierwszym wariantcie analizy),
- Zmienione zostały w odniesieniu do modelu pierwotnego wartości następujących parametrów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, odsetek pacjentów, u których wystąpiły EPS, odsetek pacjentów, u których wystąpiła sedacja, odsetek pacjentów z przyrostem masy ciała, wysokość dziennych dawek sertindolu i risperidonu;

Średni dzienny koszt leczenia substancjami uwzględnionymi w analizie

Parametr		NFZ	Pacjent
Sertindol	Koszt 1mg [PLN]	■	■
	Dzienna dawka przyjęta w analizie podstawowej- populacja chorych na schizofrenię	19,7 mg	
	Koszt za dawkę 19,7mg [PLN]	■	■
	Dzienna dawka przyjęta w analizie podstawowej- populacja chorych i nietolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego	18,1 mg	

	Koszt za dawkę 18,1 mg [PLN]	■	■
Haloperidol	Koszt 1mg [PLN]	■	■
	Dzienna dawka przyjęta w analizie podstawowej	11,2	
	Koszt za dawkę 11,2mg [PLN]	■	■
Risperidon	Koszt 1 mg [PLN]	■	■
	Dzienna dawka przyjęta w analizie podstawowej	6,6 mg	
	Koszt za dawkę 6,6 mg [PLN]	■	■
	Dzienna dawka przyjęta w analizie podstawowej- populacja chorych i nietolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego	9 mg	
	Koszt za dawkę 9 mg [PLN]	■	■

W ramach analizy typu koszty–użyteczność ocenę opłacalności stosowania sertindolu przeprowadzono pod kątem wpływu leczenia na jakość życia pacjentów (efekt zdrowotny mierzony w QALY), natomiast w analizie koszty–efektywność w kontekście zapobiegania nawrotom choroby (efekt zdrowotny mierzony w dodatkowych cyklach bez nawrotu choroby). Analizy przeprowadzono z perspektywy wspólnej (budżetu NFZ oraz pacjenta).

Populacja pacjentów chorych na schizofrenię

Analizę koszty- użyteczność dla populacji pacjentów ze schizofrenią przeprowadzono również z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych.

- Scenariusz optymistyczny:
 - Odsetek odpowiedzi na leczenie sertindolem- dolna granica 95%CI;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS przy leczeniu haloperidolem w porównaniu do leczenia sertindolem- górna granica 95%CI;
 - Cena 1 mg risperidonu [PLN] – wzrost ceny o 15%;
 - Koszt EKG – uwzględniony w ramach porady terapeutycznej;
 - Czas trwania hospitalizacji – 66 dni;
 - Dawkowanie rozważanych leków zgodnie z klasyfikacją WHO/ATC;
- Scenariusz pesymistyczny:
 - Odsetek odpowiedzi na leczenie sertindolem – górna granica 95% CI;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS przy leczeniu haloperidolem w porównaniu do leczenia sertindolem- dolna granica 95%CI;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia przyrostu masy ciała przy leczeniu haloperidolem w porównaniu do leczenia sertindolem- dane z badania Daniel 1998;
 - Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem EPS –wartość minimalna z badania Lenert 2004;
 - Cena 1 mg rysperydonu [PLN] – spadek ceny o 15%;
 - Odsetek pacjentów hospitalizowanych po nawrocie choroby – Beard 2006;
 - Compliance u pacjentów z brakiem działań niepożądanych na poziomie z badania Dolder 2002;

Wyniki analizy ekonomicznej- populacja pacjentów ze schizofrenią

Interwencja	Koszt [PLN]	Efekt zdrowotny	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Analiza koszty- użyteczność (efekt zdrowotny mierzony w QALY)- analiza podstawowa					
Sertindol	■	■	■	■	■
Haloperidol	■	■	■	■	■
Risperidon	■	■	■	■	■
Analiza koszty- użyteczność (efekt zdrowotny mierzony w QALY)- scenariusz optymistyczny					
Sertindol	■	■	■	■	■
Haloperidol	■	■	■	■	■

Risperidon	██████	██████	██████	██████	██████
Analiza koszty- użyteczność (efekt zdrowotny mierzony w QALY)- scenariusz pesymistyczny					
Sertindol	██████	██████	██████	██████	██████
Haloperidol	██████	██████	██████	██████	██████
Risperidon	██████	██████	██████	██████	██████
Analiza koszty- efektywność (efekt zdrowotny mierzony jako liczba dodatkowych cykli bez nawrotu choroby)					
Sertindol	██████	██████	██████	██████	██████
Haloperidol	██████	██████	██████	██████	██████
Risperidon	██████	██████	██████	██████	██████

Analiza koszty–użyteczność wykazała, że leczenie chorych na schizofrenię sertindolem w porównaniu do terapii z zastosowaniem haloperidolu jest ██████ PLN i przynosi większe korzyści zdrowotne w postaci zyskania dodatkowo ██████ QALY. Współczynnik ICUR wynosi ██████ PLN. Terapia sertindolem w porównaniu z leczeniem risperidonem jest ██████ PLN oraz przynosi większe korzyści zdrowotne (dodatkowe ██████ QALY) w pięcioletnim horyzoncie czasowym analizy. Współczynnik ICUR dla tego porównania wynosi ██████ PLN.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, że:

- W scenariuszu optymistycznym koszt uzyskania dodatkowego QALY przy leczeniu sertindolem zamiast terapii haloperidolem oraz risperidonem wynosi odpowiednio ██████ PLN oraz ██████ PLN;
- W scenariuszu pesymistycznym koszt uzyskania dodatkowego QALY przy leczeniu sertindolem zamiast terapii haloperidolem oraz risperidonem wynosi odpowiednio ██████ PLN oraz ██████ PLN;

Terapia sertindolem w porównaniu z haloperidolem oraz risperidonem jest droższa (odpowiednio o ██████ PLN oraz ██████ PLN), ale jednocześnie bardziej efektywna (większa liczba dodatkowych 3 miesięcznych okresów bez nawrotu choroby, odpowiednio o ██████ oraz ██████). Koszt uzyskania dodatkowych trzech miesięcy bez nawrotu choroby u jednego pacjenta wynosi ██████ PLN dla porównania sertindolu z haloperidolem oraz ██████ PLN dla porównania sertindolu z risperidonem.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- Analiza jednokierunkowa
 - Odsetek odpowiedzi na leczenie sertindolem (dolna i górna granica 95%CI);
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS przy leczeniu haloperidolem w porównaniu do leczenia sertindolem (dolna i górna granica 95%CI);
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiła sedacja po leczeniu sertindolem (dolna i górna granica 95%CI);
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia przyrostu masy ciała przy leczeniu sertindolem w porównaniu do leczenia haloperidolem (dane z badania Daniel 1998);
 - Użyteczność u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (dane z badania Glennie 1997);
 - Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem EPS (wartość minimalna z badania Lenert 2004);
 - Dyskontowanie wyników zdrowotnych (0% oraz 5%);
- Analiza wielokierunkowa
 - Cena 1mg sertindolu (dla preparatu Serdolect 4mg i 16 mg);
 - Cena 1mg haloperidolu (spadek lub wzrost ceny o 15%);
 - Cena 1mg risperidonu (spadek lub wzrost ceny o 15%);
 - Koszt monitoringu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (spadek lub wzrost kosztu o 15%);
 - Koszt EKG uwzględniony w ramach porad kontrolnych;
 - Czas trwania hospitalizacji (28 lub 66 dni);
 - Odsetek pacjentów hospitalizowanych po nawrocie choroby (dane z badania Beard 2006);

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy koszty–użyteczność. Dla porównania sertindolu z haloperidolem uzyskano niewielkie zmiany współczynnika ICUR (maksymalną i minimalną wartość – odpowiednio ██████ PLN/QALY oraz ██████ PLN/QALY – uzyskano dla parametru ryzyka względnego

wystąpienia EPS dla porównania haloperidolu z sertindolem). Dla porównania sertindolu z risperidonem w jednokierunkowej analizie wrażliwości maksymalna wartość współczynnika ICUR wystąpiła dla parametru redukcji Użyteczności związanej z wystąpieniem EPS – wartość maksymalna z badania Lenert 2004 (■■■■■ PLN/QALY), zaś minimalna wartość dla parametru ceny za 1 mg risperidonu obniżonej o 15% (■■■■■ PLN/QALY).

Wielokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy koszty–użyteczność. Dla porównania sertindolu z haloperidolem maksymalną wartość współczynnika ICUR uzyskano przy uwzględnieniu wartości użyteczności u pacjentów z odpowiedzią na leczenie na podstawie badania Lenert 2004 (■■■■■ PLN), zaś minimalną wartość dla przyjęcia dawkowania rozważanych leków zgodnie z klasyfikacją WHO/ATC (■■■■■ PLN). Dla porównania sertindolu z risperidonem w wielokierunkowej analizie wrażliwości maksymalną wartość współczynnika ICUR (■■■■■ PLN/QALY) uzyskano dla parametru compliance u pacjentów z brakiem działań niepożądanych na poziomie z badania Dolder 2002, zaś minimalną wartość (■■■■■ PLN/QALY) dla parametru dawkowania rozważanych leków zgodnie z klasyfikacją WHO/ATC.

Populacja pacjentów chorych na schizofrenię i nietolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego

Analizę koszty- użyteczność dla populacji pacjentów ze schizofrenią i nietolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego przeprowadzono również z uwzględnieniem scenariuszy skrajnych.

- Scenariusz optymistyczny:
 - Odsetek odpowiedzi na leczenie zdefiniowana jako 40% redukcja w skali PANSS;
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS przy leczeniu risperidonem w porównaniu do leczenia sertindolem- górna granica 95% CI;
 - Cena 1 mg risperidonu [PLN] – wzrost ceny o 15%;
 - Koszt EKG – uwzględniony w ramach porady terapeutycznej;
 - Czas trwania hospitalizacji – 66 dni;
- Scenariusz pesymistyczny:
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS przy leczeniu risperidonem w porównaniu do leczenia sertindolem- dolna granica 95% CI;
 - Cena 1 mg risperidonu [PLN] – spadek ceny o 15%;
 - Czas trwania hospitalizacji- 28 dni;
 - Odsetek pacjentów hospitalizowanych po nawrocie choroby – Beard 2006;
 - Dawkowanie rozważanych leków zgodnie z klasyfikacją WHO/ATC;

Wyniki analizy ekonomicznej- populacja pacjentów ze schizofrenią nietolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego

Interwencja	Koszt [PLN]	Efekt zdrowotny	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Analiza koszty- użyteczność (efekt zdrowotny mierzony w QALY)- analiza podstawowa					
Sertindol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Risperidon	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Analiza koszty- użyteczność (efekt zdrowotny mierzony w QALY)- scenariusz optymistyczny					
Sertindol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Risperidon	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Analiza koszty- użyteczność (efekt zdrowotny mierzony w QALY)- scenariusz pesymistyczny					
Sertindol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Risperidon	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Analiza koszty- efektywność (efekt zdrowotny mierzony jako liczba dodatkowych cykli bez nawrotu choroby)					
Sertindol	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Risperidon	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Terapia sertindolem pacjentów chorych na schizofrenię oraz nie tolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego jest strategią dominującą leczenie za pomocą risperidonu, co oznacza, że związane są z nią niższe koszty o [REDAKT] PLN oraz wyższy efekt w postaci zyskania dodatkowo [REDAKT] QALY.

Analiza wartości skrajnych wykazała, że w scenariuszu optymistycznym leczenie sertindolem pozostaje strategią dominującą względem terapii risperidonem, natomiast w scenariuszu pesymistycznym sertindol staje się strategią droższą, ale związaną z wyższym efektem zdrowotnym.

Terapia z udziałem sertindolu w grupie pacjentów chorych na schizofrenię oraz nie tolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego jest strategią dominującą leczenie za pomocą risperidonu, co oznacza, że związane są z nią niższe koszty o [REDAKT] PLN oraz wyższy efekt w postaci uzyskania dodatkowych [REDAKT] cykli (okresów trzy miesięcznych) bez nawrotu choroby.

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- Analiza jednokierunkowa
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS przy leczeniu risperidonem w porównaniu do leczenia sertindolem (dolna i górna granica 95% CI);
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiła sedacja po leczeniu sertindolem (dolna i górna granica 95% CI);
 - Użyteczność u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (dane z badania Glennie 1997);
 - Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem EPS (wartość minimalna z badania Lenert 2004);
 - Dyskontowanie wyników zdrowotnych (0% oraz 5%);
 - Cena 1 mg sertindolu [PLN] (dla preparatu Serdolect 4mg i 16 mg);
 - Cena 1mg risperidonu (spadek lub wzrost ceny o 15%);
 - Koszt monitoringu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (spadek lub wzrost kosztu o 15%);
 - Koszt EKG uwzględniony w ramach porad kontrolnych;
 - Czas trwania hospitalizacji (28 lub 66 dni);
 - Odsetek pacjentów hospitalizowanych po nawrocie choroby (dane z badania Beard 2006);
- Analiza wielokierunkowa
 - Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako 40% lub 30% redukcja w skali PANSS;
 - Compliance u pacjentów z brakiem działań niepożądanych na poziomie z badania Dolder 2002;
 - Użyteczność u pacjentów z odpowiedzią na leczenie na podstawie Lenert 2004;
 - Użyteczność u pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz u pacjentów z nawrotem choroby na podstawie Briggs 2008;
 - Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych;
 - Koszty leczenia działań niepożądanych;
 - Dawkowanie rozważanych leków zgodnie z klasyfikacją WHO/ATC;

Zarówno jednokierunkowa, jak i wielokierunkowa, analiza wrażliwości wykazały stabilność wyników analizy koszty–użyteczność dla populacji chorych na schizofrenię i nietolerujących przynajmniej jednego (innego) leku przeciwpsychotycznego. Sertindol pozostaje terapią dominującą względem risperidonu przy zmianie każdego z rozważanych w analizie wrażliwości parametrów, z wyjątkiem założenia dawkowania leków zgodnie z klasyfikacją DDD WHO/ATC. Przy takim założeniu sertindol przestaje być terapią dominującą, wiąże się z wyższym kosztem, ale też z większym efektem zdrowotnym, w postaci zyskania dodatkowych QALY w porównaniu z terapią risperidonem.

Źródło: AW-45

Wyniki zidentyfikowanych modeli ekonomicznych oceniających opłacalność sertindolu w leczeniu schizofrenii

Launois 1998 oraz 2001

Analiza typu koszty- efektywność, w której efekty zdrowotne mierzone były jako średni czas bez nawrotu schizofrenii. Uwzględniono terapie sertindolem, olanzapiną oraz haloperidolem. Użyty został 10- letni model Markowa z 6-miesięcznymi cyklami.

W zależności od systemu opieki zdrowotnej, dla którego model był przeprowadzany (Francja x2, Wielka Brytania, Niemcy) sertindol okazał się terapią dominującą lub terapią droższą, lecz związaną z wyższym efektem zdrowotnym w porównaniu do leczenia haloperidolem oraz terapią dominującą we wszystkich systemach opieki zdrowotnej w porównaniu do leczenia olanzapiną.

Lindstrom

Analiza typu koszty- efektywność (efekty zdrowotne mierzone w latach bez nawrotu choroby) oraz koszty- użyteczność (efekty zdrowotne mierzone w QALY) przeprowadzona przy współudziale firmy Lundbeck, podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Serdolect. Użyty został 5-letni model Markowa z 6-miesięcznymi cyklami.

Terapia sertindolem okazała się terapią dominującą w porównaniu do leczenia risperidonem, olanzapiną, aripiprazolem oraz haloperidolem zarówno w analizie typu koszty- efektywność (efekty zdrowotne mierzone w latach bez nawrotu choroby) oraz koszty- użyteczność (efekty zdrowotne mierzone w QALY).

Maehlum 2008 (poster)

Analiza typu koszty- efektywność (efekty zdrowotne mierzone w latach bez nawrotu choroby) oraz koszty- użyteczność (efekty zdrowotne mierzone w QALY) obejmująca populację chorych na schizofrenię, nietolerujących wcześniejszego neuroleptyku. Użyty został 5-letni model Markowa z 6-miesięcznymi cyklami.

Sertindol jest terapią dominującą względem haloperidolu oraz podobnie kosztowo-efektywną jak risperidon, Olanzapina i aripiprazol.

Hansen 2007 (abstrakt)

Analiza typu koszty- efektywność (efekty zdrowotne mierzone w latach bez nawrotu choroby) obejmująca populację chorych na schizofrenię, nietolerujących wcześniejszego neuroleptyku. Użyty został 5-letni model Markowa.

Koszt uzyskania jednego roku bez nawrotu choroby jest zbliżony dla sertindolu, risperidonu, olanzapiny i aripiprazolu.

Bagnall 2003

Analiza typu koszty- użyteczność (efekty zdrowotne mierzone w QALY) obejmująca pacjentów ze schizofrenią w chwili wystąpienia epizodu. Przeprowadzono model decyzyjny w 1-rocznym horyzoncie czasowym. W analizie wykorzystano dane dotyczące sertindolu zaczerpnięte z pracy Launois 1998 opisaną powyżej.

Źródło: AW-45

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny preparatu Serdolect: „**Preparat Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii- analiza wpływu na system ochrony zdrowia**” [redacted] 2010.

6.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy jest oszacowanie konsekwencji finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku kontynuowania refundacji preparatu Serdolect zawierającego sertindol, stosowanego w leczeniu pacjentów ze schizofrenią, u których wystąpiła nietolerancja na przynajmniej jeden inny lek przeciwpsychotyczny.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią, leczeni przynajmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym, zawierającym inną substancję aktywną niż sertindol, u których wystąpiła nietolerancja na zastosowane leczenie.

Perspektywa: płatnik publiczny (NFZ) oraz pacjent

Horyzont czasowy: 3 lata

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii [redacted]

[redacted] (Źródło: AW-10 oraz AW-11). Na podstawie opinii [redacted] przyjęto, iż na schizofrenię w Polsce choruje około 300 tysięcy pacjentów (ok. 1% populacji), z tego około 150 tysięcy leczy się psychiatrycznie. Na tej podstawie przyjęto, że w Polsce 50% chorych jest obecnie leczonych. Według danych IMS, w okresie 10.2008 – 09.2009 leki atypowe stanowiły [redacted] a typowe [redacted] sprzedaży wszystkich leków przeciwpsychotycznych. Wartości te przyjęto jako odsetki chorych przyjmujących leki atypowe i typowe wśród wszystkich chorych na schizofrenię, leczonych neuroleptykami.

Przemnażając liczbę pacjentów leczonych lekami atypowymi oraz lekami typowymi przez odsetek rezygnacji z danego rodzaju leczenia z powodu działań niepożądanych otrzymano prognozowaną wielkość populacji docelowej dla sertindolu.

Prognozowana liczba pacjentów nietolerujących leczenia przynajmniej jednym lekiem typowym lub atypowym (innym niż sertindol)

Rok	Liczba osób, u których wystąpi nietolerancja na co najmniej jeden lek atypowy	Liczba osób, u których wystąpi nietolerancja na co najmniej jeden lek typowy	Łącznie
2010	■	■	■
2011	■	■	■
2012	■	■	■

Jednakże ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych leków przeciwpsychotycznych atypowych w poszczególnych rzutach leczenia zdecydowano się rozszerzyć analizę na całą populację pacjentów ze schizofrenią leczonych preparatami atypowymi.

W analizie porównywano skutki dla budżetu płatników dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- istniejącego – obecnie preparat Serdolect znajduje się na wykazie leków i wyrobów medycznych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na chorobę „Schizofrenia”; udziały leków atypowych w rynku neuroleptyków w 2009 roku oszacowano w oparciu o dane IMS Health z okresu 10.2008-09.2009;
- nowego, który został przeprowadzony w dwóch wariantach:
 - wariant 1, w którym założono kontynuację refundacji preparatu Serdolect w leczeniu schizofrenii; udziały leków atypowych w rynku neuroleptyków w latach 2010-2012 oszacowano na podstawie prognoz wykonanych w oparciu o dane IMS Health z okresu 10.2007-09.2009;
 - wariant 2, w którym założono wycofanie z wykazu leków refundowanych preparatu Serdolect; udziały leków atypowych w rynku neuroleptyków w latach 2010-2012 oszacowano na podstawie prognoz wykonanych w oparciu o dane IMS Health z okresu 10.2007-09.2009; ponieważ aktualny udział sertindolu w rynku leków przeciwpsychotycznych jest niewielki, przyjęto założenie, że w przypadku braku refundacji jego sprzedaż spadnie do zera; udziały sertindolu przejmą pozostałe preparaty atypowe proporcjonalnie do swoich obecnych udziałów;

Procentowy udział leków atypowych w rynku leków przeciwpsychotycznych

Substancja	Scenariusz istniejący	Wariant I			Wariant II		
		2010	2011	2012	2010	2011	2012
Olanzapina	■	■	■	■	■	■	■
Risperidon	■	■	■	■	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■	■	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■	■	■	■	■
Amisulpryd	■	■	■	■	■	■	■
Klozapina	■	■	■	■	■	■	■
Zyprazydon	■	■	■	■	■	■	■
Sertindol	■	■	■	■	■	■	■
Paliperidon	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: AW-46

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 jest zgodna z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Źródło: AW-39

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Zestawienie średnich kosztów za DDD leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii

Substancja	Średni koszt całkowity/DDD [PLN]	Średni koszt refundacji NFZ/DDD [PLN]	Średni koszt dla pacjenta/DDD [PLN]
Sertindol	████	████	████
Olanzapina	████	████	████
Risperidon	████	████	████
Kwetiapina	████	████	████
Arypiprazol	████	████	████
Amisulpryd	████	████	████
Klozapina	████	████	████
Zyprazydon	████	████	████
Paliperidon	████	████	████
Haloperidol	████	████	████

W analizie nie uwzględniono kosztów wizyt ambulatoryjnych w celu przepisania recepty, gdyż wszystkie uwzględnione leki, wydawane są z przepisu lekarza, a zatem wydatki związane z poradą recepturową nie stanowią kosztów różniących między porównywanymi terapiami.

Sertindolu nie należy stosować u pacjentów, u których występują zaburzenia w mięśniu sercowym. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, sertindol powoduje wydłużenie odstępu QT w większym stopniu niż inne leki psychotyczne. Dlatego też wymagana jest kontrola EKG. Badanie elektrokardiograficzne (EKG) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia sertindolem, po ustaleniu optymalnej dawki preparatu po około 3 tyg., a następnie po 3 miesiącach leczenia. W przypadku leczenia podtrzymującego badanie należy wykonywać co 3 miesiące oraz przed każdorazowym zwiększeniem dawki i po jego dokonaniu. W analizie uwzględniono koszt badań EKG, przeprowadzanych (raz na 3 miesiące) w ramach monitorowania leczenia u pacjentów stosujących sertindol. Roczny koszt badań elektrokardiograficznych przypadający na jednego pacjenta leczonego sertindolem (4 na rok) wynosi █████ PLN. Nie uwzględniono natomiast innych kosztów monitorowania stanu pacjenta, gdyż jest on zbliżony dla wszystkich leków atypowych i nie stanowi kosztu różniącego.

Założono, że wśród pacjentów leczonych preparatami atypowymi 3,3% pacjentów otrzymuje dodatkowy lek atypowy oraz 25% pacjentów stosuje dodatkowo klasyczny lek przeciwpsychotyczny, natomiast pacjenci stosujący sertindol nie muszą przyjmować dodatkowych leków atypowych i klasycznych, które są przepisywane w przypadku pozostałych leków atypowych (na podstawie badania retrospektywnego).

W analizie rozważono dwa warianty scenariusza nowego:

- Wariant 1: preparat Serdolect nadal refundowany ze środków publicznych;
- Wariant 2: preparat Serdolect wycofany z wykazu leków refundowanych;

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

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

2010 do kwietnia					
------------------	--	--	--	--	--

Zródło: AW-10 i AW-11

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		
	2009	2010	2011	2012
Perspektywa NFZ				
Wariant 1				
Całkowite koszty [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Wariant 2				
Całkowite koszty [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Perspektywa pacjenta				
Wariant 1				
Całkowite koszty [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Wariant 2				
Całkowite koszty [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Całkowite koszty ponoszone przez NFZ na leczenie schizofrenii w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Serdolect w ramach wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [] mln PLN w 2010 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2011 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2012 roku (wzrost o []%).

Całkowite koszty ponoszone przez NFZ na leczenie schizofrenii w przypadku wykreślenia preparatu Serdolect z wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [] mln PLN w 2010 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2011 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2012 roku (wzrost o []%).

Całkowite koszty ponoszone przez pacjentów na leczenie schizofrenii w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Serdolect w ramach wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [] mln PLN w 2010 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2011 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2012 roku (wzrost o []%).

Całkowite koszty ponoszone przez pacjentów na leczenie schizofrenii w przypadku wycofania preparatu Serdolect z wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [] mln PLN w 2010 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2011 roku (wzrost o []%),
- o [] mln PLN w 2012 roku (wzrost o []%).

Analiza wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości badano wpływ zmiany poniższych parametrów na uzyskane wyniki:

- odsetek pacjentów nieleczonych w wysokości 10%;
- prognoza dla rynku wszystkich leków atypowych;
- brak kosztów EKG dla sertindolu (perspektywa NFZ);

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w przypadku zmienianych parametrów wykazały następujące odchylenia w stosunku do wariantu podstawowego analizy:

- Przyjęcie odsetka pacjentów nieleczonych na poziomie 10% powoduje:
 - wzrost kosztów inkrementalnych NFZ o: ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i ██████% w 2012 roku – w wariantcie 1. analizy oraz o: ██████ odpowiednio w latach 2010, 2011 i 2012 – wariant 2. analizy;
 - wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy pacjenta o: ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i ██████% w 2012 roku – w wariantcie 1. analizy oraz o: ██████ odpowiednio w latach 2010, 2011 i 2012 – wariant 2. analizy;
- Przyjęcie prognozy procentowych udziałów substancji stosowanych w leczeniu schizofrenii obliczonej jako prognoza dla wszystkich leków atypowych łącznie powoduje:
 - spadek kosztów inkrementalnych NFZ o: ██████ w 2010 roku, ██████ w 2011 roku i ██████ w 2012 roku – w wariantcie 1. analizy oraz o: ██████ odpowiednio w latach 2010, 2011 i 2012 – wariant 2. analizy;
 - wzrost kosztów inkrementalnych z perspektywy pacjenta o: ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i ██████% w 2012 roku – w wariantcie 1. analizy oraz o: ██████ odpowiednio w latach 2010, 2011 i 2012 – wariant 2. analizy;
- Przyjęcie zerowych kosztów monitorowania (brak kosztów badań EKG) dla pacjentów leczonych sertindolem powoduje:
 - spadek kosztów inkrementalnych NFZ o: ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i ██████% w 2012 roku – w wariantcie 1. analizy oraz wzrost o: ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i ██████% w 2012 roku – wariant 2. analizy

Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie scenariuszy skrajnych badano wpływ równoczesnych zmian więcej niż jednego parametru na wyniki analizy.

W scenariuszu minimalnym, generującym najmniejsze wydatki z budżetu płatnika w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Serdolect w ramach wykazu leków refundowanych MZ w leczeniu schizofrenii założono:

- stały udział preparatu Serdolect w nowym scenariuszu na poziomie udziału z 2009 roku (identyczny jak w scenariuszu istniejącym); założenie to zostało uwzględnione tylko w wariantcie 1. analizy, gdyż w wariantcie 2. sertindol ma zerowy udział w rynku;
- minimalna wartość współczynnika compliance równa 50%;

W scenariuszu maksymalnym, generującym największe wydatki z budżetu płatnika w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Serdolect w ramach wykazu leków refundowanych MZ w leczeniu schizofrenii przyjęto następujące założenia:

- dwukrotnie większe przejęcie udziałów w rynku przez preparat Serdolect w scenariuszu nowym w stosunku do analizy podstawowej; założenie to zostało uwzględnione tylko w wariantcie 1. analizy, gdyż w wariantcie 2. sertindol ma zerowy udział w rynku;
- maksymalna wartość współczynnika compliance równa 90%;
- odsetek osób ze schizofrenią, które nie podejmują leczenia na poziomie 10% na podstawie kalkulatora dołączonego do wytycznych NICE;

W scenariuszu minimalnym wydatki ulegają zmniejszeniu w stosunku do analizy podstawowej:

- **Z perspektywy płatnika publicznego:**

- w wariantcie 1. analizy koszt inkrementalny zmniejsza się o ██████% w 2010 roku, o ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;
- w wariantcie 2. analizy koszt inkrementalny zmniejsza się o ██████% w 2010 roku, o ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;
- **Z perspektywy pacjenta:**
- w wariantcie 1. analizy koszt inkrementalny zmniejsza się o ██████% w 2010 roku, o ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;
- w wariantcie 2. analizy koszt inkrementalny zmniejsza się o ██████% w 2010 roku, o ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;

W scenariuszu maksymalnym wydatki ulegają zwiększeniu w stosunku do analizy podstawowej:

- **Z perspektywy płatnika publicznego:**
- w wariantcie 1. analizy koszt inkrementalny wzrasta o ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;
- w wariantcie 2. analizy koszt inkrementalny wzrasta o ██████% w 2010 roku, o ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;
- **Z perspektywy pacjenta:**
- w wariantcie 1. analizy koszt inkrementalny wzrasta o ██████% w 2010 roku, ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;
- w wariantcie 2. analizy koszt inkrementalny wzrasta o ██████% w 2010 roku, o ██████% w 2011 roku i o ██████% w 2012 roku;

Źródło: AW-46

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

„Preparat Serdolect wprowadzono do wykazu leków refundowanych w schizofrenii 2 listopada 2007 roku. Utrzymanie pozytywnej decyzji odnośnie refundacji preparatu Serdolect w leczeniu schizofrenii nie spowoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych: wydatki NFZ wzrosną o ok. 1,2%-1,4% w stosunku do sytuacji, w której sertindol nie będzie refundowany. W przypadku przedłużenia refundacji preparatu Serdolect nie będzie potrzeby przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmian zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych i najcięższych psychoz. Szacuje się, że występuje u ok. 1% populacji. Oznacza to, że około 300 tysięcy osób w Polsce jest chorych na schizofrenię. Zdecydowana większość z nich wymaga leczenia. Leczenie schizofrenii jest procesem złożonym i wielokierunkowym. Oprócz farmakoterapii pacjent powinien mieć dostęp do psychoterapii. (...) Leczenie farmakologiczne nie jest jedyną formą terapii, ale zajmuje znaczące miejsce i jest ważnym czynnikiem ułatwiającym opanowanie choroby i powrót do normalnego życia. (...)

Celem farmakoterapii jest uspokojenie pacjenta i zapobieganie pogorszeniu jego stanu psychicznego oraz uzyskanie takiej poprawy, aby mógł on powrócić do normalnego funkcjonowania. (...) Co do każdego z leków atypowych istnieją pewne ograniczenia w jego stosowaniu. (...) Poszczególne leki wpływają na odmienne objawy schizofrenii i mają różne działania niepożądane. Obecnie nie ma jednego leku przeciwpsychotycznego, który spełniałby potrzeby terapeutyczne wszystkich pacjentów. Dlatego też usunięcie sertindolu z wykazu leków refundowanych zmniejszyłoby wachlarz możliwych opcji terapeutycznych dla pacjentów ze schizofrenią, którzy są upośledzoną grupą społeczną.

Jednocześnie, konieczność dopłaty pacjentów do leków przeciwpsychotycznych bardzo zmniejsza dostępność tych leków. Chorzy na schizofrenię częściej pojawiają się w uboższych, słabiej sytuowanych (ekonomicznie i społecznie) grupach i regionach. Przeważa przekonanie, że to właśnie choroba jest przyczyną przesunięcia się pacjentów do tych słabszych sektorów. Według danych brytyjskich w momencie zdiagnozowania schizofrenii niezdolnych do pracy jest 15-30% pacjentów. W przypadku wystąpienia kolejnego epizodu odsetek ten wzrasta do 67%. W analizie Marwaha 2007 oszacowano odsetek osób pracujących wśród pacjentów ze schizofrenią na podstawie wyników badania The European Schizophrenia Cohort Study (2-letnie badanie na 1 208 osobach z potwierdzoną schizofrenią, będących pod opieką lekarza specjalisty we Francji, Niemczech i Wielkiej Brytanii). Odsetek osób zatrudnionych był równy 21,5 %, w tym odpowiednio: 12,9% w Wielkiej Brytanii, 11,5% we Francji i 30,3% w Niemczech (w całej populacji odsetek zatrudnionych kształtuje się na poziomie 71%, 62,2% oraz 65,4% odpowiednio w Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech). (...) Skutkuje to dużymi kosztami ponoszonymi przez państwo na zwolnienia lekarskie, renty i opiekę

zdrowotną osób ze schizofrenią, zwłaszcza, że choroba rozpoczyna się u ludzi młodych, leczenie trwa latami, często do końca życia pacjenta.

Schizofrenia, oprócz wpływu na życie pacjenta, ma bardzo duży wpływ na życie jego rodziny. Ryzyko samobójstwa chorego na schizofrenię ocenia się na około 10%, a częstość współistnienia innych chorób somatycznych na 46-80% (pacjenci leczeni szpitalnie) i 20-43% (leczeni ambulatoryjnie). Schizofrenia wiąże się z niepełnosprawnością oraz brakiem dostrzegania potrzeby dbania o siebie – konieczna jest pomoc i troska rodziny chorego. Skutkuje to dłuższymi okresami niezdolności do pracy, hospitalizacjami, dotkliwymi stratami zawodowymi i zaburzeniami stosunków rodzinnych. Chory potrzebuje wzmożonej i całodobowej opieki, której często podejmują się jego najbliżsi kosztem zwolnienia lub utraty pracy. Dzięki skutecznemu leczeniu pacjenci mają możliwość powrotu do normalnego życia.

Bardzo dużym problemem w leczeniu schizofrenii jest zjawisko lekooporności. W pełni zadowalający wynik leczenia (ustąpienie objawów oraz dobre subiektywne i obiektywne funkcjonowanie w społeczeństwie) udaje się osiągnąć jedynie u 40% chorych. U kolejnych 30% efekt jest częściowy, a u pozostałych niedostateczny. W przypadku braku skuteczności leków lekarze najczęściej zmieniają jego dawkę (ok. 50%). W ciągu miesiąca lekarze zmieniają preparat przeciwpsychotyczny około 20% pacjentom. Sertindol jako lek drugiego, albo trzeciego rzutu, jest istotną opcją terapeutyczną i stwarza możliwość prawidłowego funkcjonowania w społeczeństwie, często po wielu próbach stosowania innych leków.

Korzyść z refundacji preparatu Serdolect odnosi szeroka grupa osób, przy czym jest to korzyść istotna, zważywszy na korzystniejszy profil bezpieczeństwa sertindolu w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych. Nie ma podstaw, aby przypuszczać, że podtrzymanie pozytywnej decyzji w odniesieniu do refundacji produktu leczniczego Serdolect wpłynie w sposób negatywny na koszty lub wyniki zdrowotne osób innych, niż stosujących ten lek.

Założenia przyjęte w analizie nie faworyzują żadnej z grup pacjentów. Refundacja z odpłatnością ryczałtową za lek zapewnia pełną równość dostępu do sertindolu chorym, u których takie leczenie jest wskazane. Natomiast wykreślenie sertindolu z wykazu leków refundowanych spowoduje istotne zmniejszenie możliwości terapii u pacjentów ze schizofrenią lekooporną i chorych, u których wystąpiła nietolerancja na poprzednie leczenie przeciwpsychotyczne.

Nie ma powodów, dla których utrzymanie pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Serdolect miałyby grozić niezakoceptowaniem przez chorych, powodować stygmatyzację, wywoływać lęk lub inne dylematy etyczne, czy też powodować problemy rodzinne. Utrzymanie refundacji preparatu Serdolect nie stoi także w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stwarzała również konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach (preparat znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych Ministra Zdrowia). Jego stosowanie nie nakłada szczególnych wymogów na organizację systemu opieki zdrowotnej. Stosowanie sertindolu nie nakłada szczególnych wymogów, takich jak: konieczność szczegółowego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody, potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania, potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.

Utrzymanie pozytywnej decyzji refundacyjnej, stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów cierpiących na ciężkie schorzenia i pozostaje w zgodzie z realizacją praw pacjenta i praw człowieka.”

Źródło: AW-46

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

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

Serdolect (sertindol): lek przeciwpsychotyczny o silnym działaniu wobec objawów pozytywnych i negatywnych, stanowi alternatywę dla chorych na schizofrenię, którzy z powodu nietolerancji innych leków I lub II generacji, nie mogą uzyskać poprawy stanu psychicznego. Źródło: AW-5

Lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, użyteczny w leczeniu schizofrenii. Dobry profil objawów ubocznych – nie powoduje istotnego zwiększenia stężenia prolaktyny, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej ani objawów pozapiramidowych. Działa korzystnie na funkcje poznawcze. Źródło: AW-6

Sertindol posiada „szerokie spektrum działania przeciwpsychotycznego, wyjątkowy mechanizm działania, skuteczny u wielu chorych nie reagujących na inne leki, lub u pacjentów źle tolerujących inne leczenie. Źródło: AW-9

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

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

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

Brak argumentów uzasadniających niefinansowanie Źródło: AW-9

Stanowisko własne eksperta:

Serdolect (sertindol) powinien być finansowany ze względu na siłę działania przeciwpsychotycznego w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Źródło: AW-5

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. Źródło: 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. Źródło: AW-9

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Analiza efektywności klinicznej

Podsumowując wyniki porównania efektywności klinicznej sertindolu i haloperidolu u pacjentów ze schizofrenią należy stwierdzić, iż różnicę znamioną statystycznie na korzyść sertindolu w porównaniu do haloperidolu odnotowano w okresie obserwacji 12 miesięcy dla czasu do niepowodzenia spowodowanego nagłym zaostrzeniem psychozy prowadzącym do hospitalizacji oraz niestosowaniem się do zaleceń ($p < 0,05$). Dla pozostałych kryteriów prowadzących do niepowodzenia (pogorszenie w skali BPRS, brak skuteczności, użycie innych neuroleptyków) w długim okresie obserwacji nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Zarówno w długim jak i w krótkim okresie obserwacji nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy mierzonej w skali PANSS oraz redukcji liczby punktów w skali SANS, a także w odniesieniu do różnicy średnich zmian punktów w skali BPRS oraz różnicy średnich końcowych punktów w skali CGI w krótkim okresie obserwacji. W krótkim okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy sertindolem stosowanym w dawce 12 mg a haloperidolem stosowanym w dawce 8 mg w odniesieniu do średniej różnicy zmian liczby punktów w skali PANSS dla objawów pozytywnych. Dla pozostałych dawek nie wykazano znamienych statystycznie różnic.

Podsumowując wyniki porównania efektywności klinicznej sertindolu i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią należy stwierdzić, iż nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem obu terapii w odniesieniu do żadnego z punktów końcowych.

Podsumowując wyniki porównania efektywności klinicznej sertindolu i risperidonu u pacjentów ze schizofrenią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi należy stwierdzić, iż prawdopodobieństwo wystąpienia $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$ poprawy stanu klinicznego pacjenta mierzonej w skali PANSS oraz w skali BPRS w grupie sertindolu było mniejsze niż w grupie risperidonu. Zmiana ilości punktów względem stanu

wyjściowego w skali CGI-S, w skali PANSS ogółem oraz w skali BPRS ogółem, a także w komponentach odnoszących się do objawów pozytywnych w obu tych skalach była większa w grupie otrzymującej risperidon niż sertindol (wyniki istotne statystycznie na korzyść risperidonu). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo w długim okresie obserwacji

Po 12 miesiącach leczenia częstość rezygnacji z powodu niestosowania się do zaleceń oraz z powodu zaburzeń neurologicznych, a także częstość występowania hospitalizacji psychiatrycznych i objawów pozapiramidowych ogółem była większa w grupie leczonej haloperidolem. Wszystkie powyższe wyniki są istotne statystycznie na korzyść sertindolu. Natomiast częstość występowania nieżyty nosa, przyrostu masy ciała, zaburzeń ejakulacji oraz wydłużenia odcinka QTc \geq 500msec była większa w grupie leczonej sertindolem. Wyniki te są istotne statystycznie na korzyść haloperidolu.

Bezpieczeństwo w krótkim okresie obserwacji

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem:

- sertindolu i haloperidolu w okresie obserwacji 8 tyg.:
 - wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem **na korzyść sertindolu**;
 - wystąpienie działań niepożądanych ogółem **na korzyść sertindolu** (dla dawki 16mg i 20mg; dla dawki 24 mg sertindolu iloraz szans nie wykazał znamienności statystycznej);
 - nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skali SAS **na korzyść sertindolu** (dla porównania sertindolu w dawce 12 mg i 20 mg z haloperidolem w dawce 4 mg, 8 mg i 16 mg oraz sertindolu w dawce 24 mg z haloperidolem w dawce 16 mg; różnice średnich zmian punktów w skali SAS dla porównania 24 mg sertindolu z 4 mg i 8 mg haloperidolu nie są istotne statystycznie);
 - nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skali BAS **na korzyść sertindolu** (dla porównania sertindolu w dawce 20 mg i 24 mg z haloperidolem w dawce 4 mg, 8 mg i 16 mg oraz sertindolu w dawce 12mg z haloperidolem w dawce 4 i 8 mg; różnice średnich zmian punktów w skali BAS dla porównania 12 mg sertindolu z 16 mg haloperidolu nie są istotne statystycznie);
 - nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone przy użyciu skali AIMS **na korzyść sertindolu** (dla porównania sertindolu w dawce 20 mg z haloperidolem we wszystkich dawkach; pozostałe porównania dla tego punktu końcowego nie wykazały istotności statystycznej);
 - rezygnacja z powodu działań niepożądanych [REDACTED] (wyniki jednego z trzech włączonych do porównania badań; wyniki pozostałych badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podobnie jak wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla dawek 20mg i 24mg, do której włączono dwa spośród trzech badań);
 - nieżyt nosa [REDACTED];
 - zaburzenia ejakulacji [REDACTED];
 - zawroty głowy [REDACTED] (wynik jednego z dwóch badań włączonych do porównania; wyniki drugiego badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami);
 - wydłużenie odcinka QTc \geq 500ms [REDACTED] (dla dawki sertindolu 24mg; dla dawki 20mg wynik nieistotny statystycznie);
- sertindolu i risperidonu w okresie obserwacji 12 tyg.:
 - [REDACTED]: zaburzenia ejakulacji, wydłużenie odstępu QT, średnia długość odstępu QTc po zakończeniu badania, zmiana długości odstępu QT w obrazie EKG >60ms względem wartości wyjściowej;
- sertindolu i risperidonu w II rzucie w okresie obserwacji 12 tyg.:
 - [REDACTED] objawy pozapiramidowe ogółem;
 - [REDACTED] wydłużenie odcinka QTc oraz wystąpienie odstępu QT i QTc>60ms;

Analiza ekonomiczna

Analiza koszty–użyteczność wykazała, że leczenie **chorych na schizofrenię** sertindolem w porównaniu do terapii z zastosowaniem haloperidolu jest droższe o [REDACTED] PLN i przynosi większe korzyści zdrowotne w postaci zyskania dodatkowo [REDACTED] QALY. Współczynnik ICUR wynosi [REDACTED] PLN. Terapia sertindolem w porównaniu z leczeniem risperidonem jest droższa o [REDACTED] PLN oraz przynosi większe korzyści zdrowotne (dodatkowo [REDACTED] QALY) w pięcioletnim horyzoncie czasowym analizy. Współczynnik ICUR dla tego porównania wynosi [REDACTED] PLN.

Wyniki zarówno analizy koszty- użyteczność, jak i koszty- efektywność wykazały, iż terapia sertindolem **pacjentów chorych na schizofrenię oraz nie tolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego** jest strategią dominującą leczenie za pomocą risperidonu (związane są z nią niższe koszty o [REDACTED] PLN oraz wyższy efekt w postaci zyskania dodatkowo [REDACTED] QALY oraz wyższy efekt w postaci uzyskania dodatkowych [REDACTED] trzymiesięcznych cykli bez nawrotu choroby).

Analiza wpływu na budżet

Całkowite koszty ponoszone przez **NFZ** na leczenie schizofrenii w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Serdolect w ramach wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [REDACTED] mln PLN w 2010 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2011 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2012 roku (wzrost o [REDACTED]%).

Całkowite koszty ponoszone przez **NFZ** na leczenie schizofrenii w przypadku wykreślenia preparatu Serdolect z wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [REDACTED] mln PLN w 2010 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2011 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2012 roku (wzrost o [REDACTED]%).

Całkowite koszty ponoszone przez **pacjentów** na leczenie schizofrenii w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Serdolect w ramach wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [REDACTED] mln PLN w 2010 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2011 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2012 roku (wzrost o [REDACTED]%).

Całkowite koszty ponoszone przez **pacjentów** na leczenie schizofrenii w przypadku wycofania preparatu Serdolect z wykazu leków refundowanych MZ w porównaniu do scenariusza istniejącego wzrosną:

- o [REDACTED] mln PLN w 2010 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2011 roku (wzrost o [REDACTED]%),
- o [REDACTED] mln PLN w 2012 roku (wzrost o [REDACTED]%).

8. Załączniki

- AW-1. Pismo MZ znak: MZ-PLE-460-8365-103/GB/09 z dnia 29.10.2009 r. zlecające przygotowanie rekomendacji Prezesa.
- AW-2. Pismo MZ znak: MZ-PLE-460-8365-121/GB/09 z dnia 19.11.2009r. precyzujące zlecenie Ministra Zdrowia.
- AW-3. Meder J., Schizofrenia- leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza.
- AW-4. Araszkiwicz A. Schizofrenia w Polsce. Biała Księga, maj 2006.
- AW-5. Stanowisko [REDACTED]
- AW-6. Opinia [REDACTED]
- AW-7. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- AW-8. Żebrowska A., Jarema M., Zastosowanie kliniczne sertindolu w leczeniu schizofrenii, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2008, 1, 75-93.
- AW-9. Opinia [REDACTED]
- AW-10. Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0005/W/00305/JC z dnia 14.01.2010.
- AW-11. Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0234/W/12770/TC z dnia 25.06.2010.
- AW-12. [REDACTED] „Analiza porównawcza efektywności klinicznej sertindolu (SERDOLECT) z haloperidolem oraz rysperydonem w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego”. [REDACTED] 2010.
- AW-13. EMEA, Opinion following an article 36 referral, 13.09.2002.
- AW-14. Spina E., Zoccali R., Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2008) 4(5): 629-638.
- AW-15. Jarema M., Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. 27.01.2009.
- AW-16. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Standardy farmakoterapii schizofrenii. Psychiatria Polska 2006, tom XL, nr 6, str: 1171-1205.
- AW-17. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowpsychotycznych II generacji z dnia 25.05.2004 r., Wiadomości Psychiatryczne (tom VII) nr 2/2004.
- AW-18. NICE, Schizophrenia, The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care- updated edition. 2010.
- AW-19. NICE, Schizophrenia, The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Grudzień 2002.
- AW-20. NICE, Technology Appraisal Guidance No. 43. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Czerwiec 2002.
- AW-21. Buchanan R., Kreyenbuhl J., The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements, Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 71–93, 2010.
- AW-22. 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.
- AW-23. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, maj 2009 Hiszpania.
- AW-24. NICE, Antenatal and postnatal mental health, The NICE guideline on clinical management and service guidance. 2007.
- AW-25. Early intervention in schizophrenia, The Italian National Guidelines System - National Health Institute's National Guidelines System (SNLG), październik 2007.

- AW-26. 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.
- AW-27. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2005), *The World Journal of Biological Psychiatry* 6: 132-191.
- AW-28. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2006), *The World Journal of Biological Psychiatry* 7: 1-40.
- AW-29. Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005.
- AW-30. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication, Royal College of Psychiatrists London, październik 2005.
- AW-31. 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.
- AW-32. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, luty 2004.
- AW-33. Poziom refundacji- Szwecja.
- AW-34. Poziom refundacji- Belgia.
- AW-35. Poziom refundacji- Czechy.
- AW-36. Poziom refundacji- Dania.
- AW-37. Poziom refundacji- Finlandia.
- AW-38. Poziom refundacji- Słowacja.
- AW-39. Ocena zgodności z wytycznymi.
- AW-40. Clinical Global Impression (CGI), Reproduced from Guy W. editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health Education and Welfare.
- AW-41. Brief Psychiatric Rating Scale.
- AW-42. Sertindole. Another „atypical” neuroleptic; QT prolongation, *Rev Prescrire* January 2007; 27 (279): 9-1/9-5.
- AW-43. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview, WPA Section Report; Alp Üçök, Wolfgang Gaebel, *World Psychiatry* 2008;7:58-62.
- AW-44. Wpływ leków przeciwpsychotycznych na sen u chorych na schizofrenię, A.D. Krystal, H.W. Goforth, T. Roth, *International Clinical Psychopharmacology*, 2008; 23: 150-160.
- AW-45. [REDACTED] „Analiza koszty–użyteczność sertindolu (preparat Serdolect) w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem populacji pacjentów, którzy nie tolerują przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego.” [REDACTED] 2010.
- AW-46. [REDACTED] „Preparat Serdolect (sertindol) w leczeniu schizofrenii- analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [REDACTED] 2010.
- AW-47. Thomas S., Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP), *Acta Psychiatr Scand* 2010: 1-11.