



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 80/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania,
lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „sertindol
(Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”.

Uzasadnienie stanowiska

Sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8365-121/GB/09) z dnia 19 listopada 2009r.

Problem zdrowotny

Schizofrenia jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotą jest dezintegracja osobowości. W przebiegu schizofrenii obserwuje się objawy pozytywne – czyli wytwórcze (urojenia, omamy, zaburzenia mowy, dezorganizacja zachowania lub objawy katatonii), negatywne – ubytkowe (wypalenie, wycofanie się z życia społecznego, brak odczuwania emocji, uczucie obcości, inności, brak motywacji do działania), depresyjne oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Przebieg zaburzeń schizofrenicznych może być ciągły lub epizodyczny, z postępującym lub stabilnym deficytem, albo też może to być jeden, lub więcej epizodów z pełną, lub częściową remisją. Rozpoznanie schizofrenii nie należy stawiać, jeżeli obecne są liczne objawy depresyjne lub maniakalne, chyba że objawy schizofreniczne wyraźnie poprzedzają zaburzenia afektywne. Schizofrenii nie należy również rozpoznawać w przypadku występowania poważnej choroby mózgu lub w obecności stanów zatrucia substancjami, lub ich odstawienia.¹

Obecna standardowa terapia

Standardy leczenia wskazują, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji: risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd,



zyprazydon, aripiprazol, ze względu na skuteczność porównywalną z lekami klasycznymi i lepszą tolerancję. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do stosowania leku II generacji powinno się stosować klasyczny neuroleptyk. Jeśli leczenie nie przyniesie poprawy, zaleca się użycie innego leku II generacji, dobranego pod kątem potencjalnych objawów niepożądanych. Po co najmniej 2 próbach stosowania leku II generacji zaleca się podanie leku klasycznego. W przypadku ponownego niepowodzenia terapeutycznego zaleca się terapię klozapiną. Leczenie kombinowane (jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych) nie powinno być postępowaniem rutynowym, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, powikłań lub interakcji lekowych i może być użyte jedynie wówczas, gdy monoterapia okaże się nieskuteczna.²

Proponowana terapia

Sertindol jest lekiem przeciwpsychotycznym, którego efektywność wynikać może z selektywnego działania hamującego na neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego oraz zrównoważonego działania hamującego na ośrodkowe receptory dopaminergiczne D2 i receptory serotoninerdyczne 5HT2 oraz receptory alfa 1 adrenergiczne.

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. Oceniany wniosek dotyczył zastosowania sertindolu w leczeniu schizofrenii.^{3,4}

Sertindol podaje się doustnie raz na dobę, z posiłkami lub niezależnie od posiłków. 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.⁴

Sertindol jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu schizofrenii.⁴

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT, porównujących sertindol do haloperidolu i risperidonu. Włączone RCT miały zróżnicowany, przeważnie średni poziom wiarygodności. Skuteczność leczenia badano za pomocą ogólnie przyjętych w psychiatrii skal nasilenia objawów schizofrenii lub ogólnego stanu pacjenta (m.in. PANSS, CGI). Wyniki przeglądu systematycznego poparto wynikami doniesień wtórnych oraz badań obserwacyjnych, opublikowanych w literaturze. Większość wyników badań przedstawiono jako zmiany punktacji w odpowiedniej skali, bez podania klinicznej istotności takich zmian.

W porównaniu do haloperidolu, obserwowano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść sertindolu dla czasu do niepowodzenia leczenia spowodowanego nagłym zaostrzeniem psychozy prowadzącym do hospitalizacji oraz niestosowaniem się do zaleceń. Dla pozostałych punktów końcowych, we wszystkich badaniach RCT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności klinicznej sertindolu i haloperidolu.⁴

W porównaniu do risperidonu, nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w efektywności klinicznej obu leków.⁴

W populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi, sertindol okazał się istotnie mniej skuteczny od risperidonu w zakresie

szansy wystąpienia poprawy stanu klinicznego pacjenta o $\geq 10\%$ i $\geq 20\%$, mierzonej w skali PANSS lub BPRS.⁴

Włączone do analizy doniesienia wtórnie nie wniosły nowych, istotnych informacji na temat efektywności klinicznej sertindolu, natomiast w badaniu retrospektywnym, obejmującym pacjentów biorących udział w programie Sertindole Safety Study, odnotowano poprawę we wszystkich analizowanych parametrach, oceniających skuteczność leczenia sertindolem.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

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). 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).³

Zgodnie z ChPL, stosowanie sertindolu wiąże się z bardzo częstym lub częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: nieżyty lub niedrożność nosa, 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.³

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem badań RCT, kilku dużych badań obserwacyjnych oraz PSUR.⁴

W porównaniu do haloperidolu, pacjenci leczeni sertindolem istotnie rzadziej skarżyli się na działania niepożądane ogółem, w tym zaburzenia neurologiczne, ale częściej występowały u nich zaburzenia metaboliczne, nieżyty nosa, zaburzenia ejakulacji oraz wydłużenia odstępu QT.⁴

W porównaniu do risperidonu, nie odnotowano nasilenia działań niepożądanych ogółem ani większości działań niepożądanych poza zaburzeniami ejakulacji i wydłużeniem odstępu QT.⁴

Na podstawie licznych, dużych badań obserwacyjnych oraz PSUR nie zidentyfikowano ewidentnego wpływu stosowania sertindolu na ryzyko zgonu w mechanizmie sercowo-naczyniowym.⁴

Inne dostępne dowody literaturowe podają, że najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sertindolu to ból głowy (33,8%), bezsenność (31,3%), nieżyty (28,5%), nieprawidłowa ejakulacja u mężczyzn (21,8%). Lek 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 > 500 msec jest niskie.⁵

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-efektywności, w horyzoncie 5 lat, z perspektywy płatnika publicznego, dla populacji ogólnej oraz populacji pacjentów nie tolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego.

W populacji ogólnej, porównaniu do haloperidolu uzyskano ICUR ok. 82tys złotych/QALY a w porównaniu do risperidonu ICUR ok. 97tys złotych/QALY. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy kosztów-żyteczności.⁴

W populacji pacjentów nie tolerujących przynajmniej jednego leku przeciwpsychotycznego, schemat leczenia z wykorzystaniem sertindolu dominował schemat z wykorzystaniem risperidonu. Zarówno jednokierunkowa, jak i wielokierunkowa analiza wrażliwości wykazały stabilność wyników tej analizy.⁴

Analiza wpływu na budżet wykazała, że kontynuacja finansowania sertindolu w leczeniu schizofrenii wiązałaby się ze wzrostem ogólnych kosztów leczenia schizofrenii o: 13,2mln złotych w 2010 roku; 20,2mln zł w 2011 oraz 25,7mln zł w 2012 roku. Wynik analizy zależał głównie od struktury rynku neuroleptyków II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii.⁴

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

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady, przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów, generujących zróżnicowane koszty dla płatnika publicznego.

Piśmiennictwo:

1. Meder J., Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza.
2. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Standardy farmakoterapii schizofrenii. Psychiatria Polska 2006, tom XL, nr 6, str: 1171-1205.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Serolect
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. E. Spina, R. Zoccali. Sertindole: pharmacological and clinical profile and role in the treatment of schizophrenia. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2008), 4(5); 629-638