



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**SOLIAN (amisulpryd) w leczeniu schizofrenii**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0246

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 problemu decyzyjnego. Amisulpryd w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi i/lub negatywnymi, w tym także schizofrenii z przewagą objawów negatywnych. [REDACTED]
- [REDACTED] Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna amisulprydu względem opcjonalnych sposobów postępowania w terapii ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi i/lub negatywnymi, w tym także schizofrenii z przewagą objawów negatywnych. [REDACTED]
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna dla porównania amisulprydu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w terapii schizofrenii. [REDACTED]
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet płatnika amisulprydu w leczeniu schizofrenii. [REDACTED]

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

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

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

**EPS-** (ang. extrapyramidal symptoms) objawy pozapiramidowe

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	9
2.1.	Problem zdrowotny.....	10
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	13
2.2.3.	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 .....	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	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 .....	14
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	14
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	14
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	15
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w	15
	Polsce.....	
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	15
	zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z	15
	dokonywaną oceną.....	
3.	Opinie ekspertów i Prezesa NFZ .....	16
3.1.	Opinie ekspertów .....	16
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	17
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	17
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	22
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	22
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	22
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	23
6.1.	Analiza kliniczna .....	23
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	23
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	26
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej .....	26
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	26
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu .....	26

---

6.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	33
6.1.3.2.1. Informacje z raportu .....	33
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	37
6.2. Analiza ekonomiczna.....	39
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	39
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	41
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	41
6.2.3.1. Informacje z raportu .....	41
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	44
6.3.1. Metodologia oceny .....	44
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	45
6.3.3.1. Informacje z raportu .....	45
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	47
7. Podsumowanie .....	48
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	48
8. Załączniki .....	51

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 09-09-01 MZ-PL-460-8365-61/GB/09  
09-10-21 MZ-PL-460-8365-93/GB/09

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

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Solian (Amisulpryd) w leczeniu schizofrenii

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

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

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

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

*Wnioskowana technologia medyczna:*

amisulpryd (Solian®)

---

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

schizofrenia

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Ministerstwo Zdrowia

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Sanofi Aventis

---

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**

- Tiscerin (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

**9. Aripiprazol (Aripiprazolum)**

- Abilify / OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE LTD, WIELKA BRYTANIA

**10. Olanzapina (Olanzapinum)**

- Lanzapin (Olanzapin Nuclaus) / BIOGENED S.A., POLSKA
- Olanzafloc / HEXAL AG, NIEMCY
- Olanzamin / MIBE GMBH ARZNEIMITTEL, NIEMCY/ SUN-FARM SP. Z O.O., POLSKA
- Olanzapin – ratiopharm / RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
- Olanzapin Actavis / ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- Olanzapin PLIVA / PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA
- Olanzapina Invent Farma / INVENT FARMA S.L., HISZPANIA
- Olanzapina Jacobsen / JACOBSEN PHARMA A/S, DANIA
- Olanzapina Nyzol / LABORATOIRES LESVI S.L., HISZPANIA
- Olanzapine Mylan / GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
- Olanzapine Neopharma / NEOPHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA
- Olanzapine Teva / TEVA PHARMA. BV, HOLANDIA
- Olanzin / ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
- Olanzomer (Olanzapina Niolib) / UNIA ZAKŁ.FARMACEUTYCZNE, POLSKA
- Olazax / GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
- Olzapin / LEK-AM SP. Z O.O. P.F., POLSKA
- Olzin / EGIS PHARMACEUTICALIS PLC, WĘGRY
- Parnassan / GRODZISKIE ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLFA SP. Z O.O., POLSKA
- Olanzapine Adamed; Ranofren / ADAMED SP.Z.O.O. LAB.FARM.M.ADAMOWICZ, POLSKA
- Sanza / SYNTHON B.V., HOLANDIA
- Synza / +PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
- Trylan ODT / MEDIS EHF, ISLANDIA
- Zalasta / KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
- 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 – amisulpryd (Solian) we wskazaniu schizofrenia na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h Ustawy na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-61/GB/09) oraz z dnia 21 października 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-93/GB/09).

Źródło: AW- 1 oraz AW-2

We wnioskowanym wskazaniu Rada Konsultacyjna AOTM 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 <b>zasadne zakwalifikowanie</b> 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 <b>zasadne usunięcie</b> 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 <b>rekomenduje finansowanie</b> 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 <b>rekomenduje finansowanie</b> 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 <b>nie rekomenduje finansowania</b> 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 <b>nie rekomenduje finansowania</b> 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](http://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

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**

Amisulpryd- lek przeciwpsychotyczny

Klasyfikacja ATC: N05AL05

Solian tabl. 50mg, 100mg, 200mg, tabl. powł. 400mg

Amisulpryd wiąże się wybiórczo z receptorami dopaminergicznymi podtypu D2 i D3, do których wykazuje duże powinowactwo. Nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów podtypów D1, D4 i D5. W przeciwieństwie do klasycznych, jak i nietypowych neuroleptyków, amisulpryd nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych, alfa-adrenergicznych, histaminergicznych H1, ani cholinergicznych.

### Wskazania do stosowania

Amisulpryd stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stopień uczuć, wycofanie emocjonalne i socjalne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych.

### Dawkowanie i sposób podawania

W ostrych zaburzeniach psychotycznych, zaleca się dawki doustne wynoszące od 400 do 800 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg na dobę. Nie zbadano w wystarczającym stopniu bezpieczeństwa stosowania dawek ponad 1200 mg na dobę, zaleca się zatem, aby nie podawać dawki leku większej niż 1200 mg na dobę. Dawkę należy dobierać w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na lek. U chorych, u których występują jednocześnie objawy pozytywne i negatywne, dawki leku należy ustalić tak, żeby uzyskać optymalną kontrolę objawów pozytywnych (400 do 800 mg na dobę). Leczenie podtrzymujące należy prowadzić najmniejszą skuteczną dawką preparatu. U pacjentów charakteryzujących się przewagą objawów negatywnych, zaleca się podawanie leku doustnie w dawkach od 50 do 300 mg na dobę. W każdym przypadku dawkę leku należy ustalać indywidualnie. Amisulpryd należy podawać dwa razy na dobę w przypadku dawek powyżej 400 mg.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku stosowania innych neuroleptyków, możliwe jest wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego z takimi objawami jak hipertermia, sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. W przypadku wystąpienia objawów zespołu należy przerwać podawanie amisulprydu.

Amisulpryd powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Działanie to, które może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak torsades de pointes, jest nasilone w przypadku współistniejącej bradykardii, hipokaliemii oraz w przypadku wrodzonego lub nabytego wydłużonego odstępu QT (podczas jednoczesnego stosowania leków, które powodują wydłużenie odstępu QT). Jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala, to przed zastosowaniem amisulprydu, wskazane jest upewnić się, czy nie występują jakiegokolwiek czynniki, które mogą sprzyjać wystąpieniu tego typu zaburzeń rytmu serca. Są to: bradykardia (poniżej 55 uderzeń serca na minutę), hipokaliemia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, stosowane obecnie leki, które mogą powodować znaczną bradykardię (poniżej 55 uderzeń serca na minutę), hipokaliemię, zwolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym lub wydłużenie odstępu QT. U osób w podeszłym wieku amisulpryd należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności, z uwagi na możliwość wystąpienia spadków ciśnienia tętniczego krwi lub nadmiernej sedacji.

Amisulpryd może obniżać próg drgawkowy, zatem pacjenci z padaczką w wywiadzie powinni być uważnie obserwowani w czasie leczenia tym lekiem. Podobnie jak w przypadku innych preparatów o działaniu antydopaminergicznym należy zachować szczególną ostrożność w razie stosowania amisulprydu u pacjentów z chorobą Parkinsona, gdyż lek ten może nasilać objawy choroby. Amisulpryd może być stosowany tylko wówczas, gdy leczenie neuroleptykiem jest niezbędne.

### Przedawkowanie

Istnieje mało danych dotyczących przedawkowania amisulprydu. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych leku, tzn. zawroty głowy, nadmierne uspokojenie, spadek ciśnienia krwi oraz objawy pozapiramidowe, w cięższych zatruciach śpiączkę. W przypadku ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę współdziałanie innych leków. Amisulpryd nie jest eliminowany z organizmu drogą hemodializy. Dlatego też ta metoda leczenia nie powinna być stosowana. Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd. Leczenie polega zatem na postępowaniu podtrzymującym podstawowe czynności życiowe i ścisłym monitorowaniu najważniejszych ich parametrów, w tym czynności serca (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG) przez odpowiednio długi okres. W przypadku znacznego nasilenia objawów pozapiramidowych należy zastosować leki antycholinergiczne.

*Źródło: AW-7*

## **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 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 stanowiłby 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 zmaleją, 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-8

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Świadczenia alternatywne zostały opisane w punkcie 2.3.2 niniejszego raportu.

### 2.2.3. 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 amisulpryd jest jednym z najbardziej skutecznych w leczeniu schizofrenii można przyjąć, że populacja leczona może objąć około 15-20% 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-8

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii

Źródło: AW-9 i AW-10

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Pozwolenie MZ Nr: 8407, 8408, 8409, 8410

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz data przedłużenia pozwolenia:

10 listopada 2000 r.

Źródło: AW-7

#### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Amisulpryd stosowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stopień uczuć, wycofanie emocjonalne i socjalne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych.

Źródło: AW-7

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Schizofrenia

Źródło: AW- 1 i AW-2

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

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

Źródło: AW-5

Schizofrenia

Źródło: AW-6 oraz AW-8

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Pozwolenie MZ Nr: 8407, 8408, 8409, 8410

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz data przedłużenia pozwolenia:

10 listopada 2000

Źródło: AW-7

## 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: chlorpromazyna, haloperidol, flupentiksol, lewomepromazyna, perazyna, perfenazyna, zyklopentiksol) oraz leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, risperidon, sertindol, ziprasidon).

Źródło: AW-5

„Leki przeciwpsychotyczne typowe i atypowe”

Źródło: AW-6

Aripiprazol, amisulpryd, sertindol, ziprasidon.

Źródło: AW-8

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

Amisulpryd, jako jedyny lek antypsychotyczny obok sulpiridu posiada specyficzny profil działania farmakologicznego (selektywny antagonist receptorów dopaminergicznych D2). Skuteczność kliniczna amisulprydu jest większa od sulpiridu i większa niż typowych leków antypsychotycznych.

Źródło: AW-6

Aripiprazol, sertindol, ziprasidon.

Źródło: AW-8

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

„Chloropromazyna i haloperidol 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-8

### 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

„Amisulpryd jest jednym z najbardziej skutecznych leków w leczeniu schizofrenii obok olanzapiny, risperidonu i klozapiny”

Źródło: AW-6

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

Źródło: AW-8

### 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 należy wnioskowana technologia medyczna) 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 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.”

Źródło: AW-6

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

Źródło: AW-8

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

Patrz punkt 2. Problem decyzyjny (Tab.1)

### 3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

#### 3.1. Opinie ekspertów

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

„Lek przeciwpsychotyczny II generacji o silnym działaniu na objawy negatywne oraz afektywne (depresyjne) schizofrenii. Lek o dużej rozpiętości terapeutycznej co umożliwia dostosowanie dawki leku zarówno dla chorych, którzy nie tolerują innych leków przeciwpsychotycznych, jak i dla chorych o różnym nasileniu objawów psychotycznych.”

Źródło: AW-5

„Lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, istotnie bardziej skuteczny w leczeniu schizofrenii w porównaniu z lekami przeciwpsychotycznymi typowymi. Dobry profil objawów ubocznych- nie powoduje przyrostu wagi, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej, ani istotnych objawów pozapiramidowych.”

Źródło: AW-6

„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-8

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

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

Źródło: AW-6

Brak argumentów uzasadniających niefinansowanie powyższego leku ze środków publicznych.

Źródło: AW- 5 i AW-8

Stanowisko własne eksperta:

„Solian (amisulpiridum) powinien być finansowany ze względu na skuteczność wobec objawów negatywnych i afektywnych schizofrenii oraz szeroką możliwość doboru dawki dla potrzeb chorego.”

Źródło: AW-5

„Powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi skuteczną alternatywę dla chorych na schizofrenię, u których w trakcie leczenia neuroleptykami typowymi 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-8



## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### Polska

**Standardy farmakoterapii schizofrenii** wydane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006r.) zakładają, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpowietyczny 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 przeciwpowietycznych) 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-11

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

Obowiązujące zasady refundowania leków przeciwpowietycznych II generacji praktycznie pozbawiają dostępu do nich chorych mogących z takiej terapii odnieść największą korzyść. Są to zwłaszcza młodzi pacjenci, którzy otrzymaliby szanse na kontynuowanie nauki lub pracy. Trzeba podkreślić, że wszystkie medyczne standardy leczenia farmakologicznego uznają za zasadę leczenie pierwszego zachorowania na schizofrenię lekami przeciwpowietycznymi II generacji. Grupa Robocza ds. Leków Przeciwpowietycznych II Generacji podtrzymuje w całej rozciągłości swoje stanowisko, postulujące szeroki dostęp do leczenia tymi lekami chorych na schizofrenię. Tym samym uważając, 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 przeciwpowietycznych II generacji chorym na schizofrenię (kategorie diagnostyczne od F20 do F29 według klasyfikacji ICD-10). **Szczególnie ważne jest dopuszczenie refundacji leków przeciwpowietycznych II generacji dla chorych z pierwszym epizodem schizofrenii.** Poza tym traktowanie leków przeciwpowietycznych 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 przeciwpowietycznych 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 przeciwpowietycznych II generacji uzasadniają konieczność dostępności wszystkich leków z tej grupy dla chorych cierpiących na zaburzenia powietyczne.**

Źródło: AW-12

#### 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 przeciwpowietyczne pierwszej generacji (klasyczne) powodują wiele działań niepożądanych (w tym m.in. późne dyskinezy, występujące u ok. 20% osób otrzymujących leki I generacji). Natomiast leki drugiej generacji, pomimo zmniejszenia występowania tych działań niepożądanych powodują inne, takie jak przyrost masy ciała i problemy metaboliczne które mogą zwiększyć ryzyko cukrzycy i chorób układu krążenia.

Źródło: AW-13

**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).

Źródło: AW-14

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

U pacjentów rozpoczynających leczenie po raz pierwszy, zalecany jest wybór leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, ponieważ udowodniono, że posiadają lepszą tolerancję i zmniejszają ryzyko wystąpienia późnych dyskinez. Leki II generacji dopuszczone w Hiszpanii to: klozapina, risperidon, olanzapina, paliperidon, sertindol, kwetiapina, zyprazydon, amisulpryd i aripirazol. 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. Pacjenci otrzymujący leki przeciwpsychotyczne I generacji, u których utrzymują się objawy negatywne lub pozytywne, powinni rozpocząć leczenie lekami II generacji.

Źródło: AW-15

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

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, chlorpromazyny lub trifluoperazyny. Kobiety karmiące piersią, z wyłączeniem kobiet otrzymujących leki o przedłużonym uwalnianiu – powinny zostać poinformowane o tym, że ich dzieci mogą wykazywać obecność zespołu pozapiramidowego nawet do kilku miesięcy po leczeniu; w związku z tym kobiety zazwyczaj same ograniczają przyjmowanie leków. Nie powinno być przyjęte za najlepsze rozwiązanie unikanie leków w czasie ciąży. U kobiet nie przyjmujących leków wzrasta ryzyko samobójstwa, możliwość zaostrzenia choroby, przedwczesny poród, wystąpienie niskiej masy urodzeniowej u dzieci. Jednakże z drugiej strony leki przeciwpsychotyczne mogą spowodować m.in. wady wrodzone u płodu, ale brak jest na to wiarygodnych dowodów. U osób, które nie reagują na leki I i II generacji, zaleca się podawanie klozapiny. Kobiety przyjmujące leki przeciwpsychotyczne i planujące ciążę powinny zostać poinformowane o tym, że **wzrost poziomu prolaktyny spowodowany niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (zwłaszcza amisulpryd, risperidon i sulpiryd) zmniejszają szanse zapłodnienia.** Jeśli poziom prolaktyny jest podwyższony, zaleca się rozważenie zastosowania innego leku.

Źródło: AW-16

**Guidelines for the use of atypical antipsychotics in adults**, Guidelines for the use of newer generation antipsychotics; Department of Public Health, San Francisco, październik 2006

W pierwszym epizodzie psychozy lub w chronicznej psychozie zaleca się stosowanie jednego z wymienionych leków: aripirazol, kwetiapina, risperidon, zyprazydon przez okres 6-10 tygodni. Wytyczne nie wymieniają amisulprydu. W przypadku częściowej odpowiedzi lub jej braku zaleca się zamianę leku na jeden z powyższych lub użycie olanzapiny (6-10 tygodni). Jeśli ponownie zaobserwujemy częściową odpowiedź lub jej brak zaleca się zamianę na inny atypowy lek przeciwpsychotyczny lub lek konwencjonalny ewentualnie na klozapinę (6 miesięcy). Jeśli znowu zaobserwujemy częściową odpowiedź lub jej brak stosuje się klozapinę (jeśli nie była nigdy stosowana) lub terapię łączoną (należy rozważyć dodanie stabilizatora nastroju, leku antydepresyjnego, kombinację leków antypsychotycznych). Leki atypowe przeciwpsychotyczne są zalecane w pierwszym epizodzie schizofrenii.

Źródło: AW-17

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

1. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ, and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2005)

**part 1:** acute treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry 6: 132-191

2. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2006)

**part 2:** long-term treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry 7: 1-40

Wytyczne opisują szeroko sposób postępowania na każdym etapie choroby, ze zwróceniem uwagi na poszczególne działania niepożądane i leki, w tym, jeśli chodzi o leki drugiej generacji, w wytycznych **uwzględniono: amisulpryd**, arypiprazol, kłozapinę, olanzapinę, kwetiapinę, risperidon, zyprazydon i zotepinę. W pierwszym epizodzie psychozy zaleca się, aby farmakoterapia (leki II generacji podawane w niskich dawkach, ze względu na ich lepszą tolerancję i mniejsze ryzyko późnych dyskinez, oraz jako ich alternatywa – leki I generacji) była wprowadzana ostrożnie z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. U pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii (a także w przypadku wielokrotnych epizodów) zaleca się, aby kontynuować terapię lekami przeciwpsychotycznymi (monoterapię) przez 1-2 lata w stabilnej fazie choroby, od 2-5 lat u pacjentów z jednym nawrotem, i ponad 5 lat (nawet przez całe życie) u pacjentów z wieloma nawrotami. Leki II generacji mają udowodnioną podobną lub wyższą skuteczność niż leki I generacji w zapobieganiu nawrotom i ograniczaniu symptomów choroby. W przypadku stabilizacji choroby farmakoterapia i monitoring są zalecane przez co najmniej 6 miesięcy.

**Leki II generacji są zalecane w terapii objawów negatywnych. Spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji najwięcej dowodów (wyniki kilkunastu badań RCT na populacji osób z objawami negatywnymi) dotyczy zastosowania amisulprydu, jednakże nie udowodniono jasno jego przewagi nad innymi lekami.** Istnieją dowody potwierdzające skuteczność leków I generacji (zwłaszcza haloperidolu, flupentixolu, pimozydu, chlorpromazyny) i II generacji (zwłaszcza kłozapiny, olanzapiny i risperidonu) w terapii osób z pierwszym epizodem schizofrenii. **Istnieją dowody potwierdzające skuteczność arypiprazolu i amisulprydu w terapii przewlekłej schizofrenii. Pomimo istnienia dowodów potwierdzających skuteczność arypiprazolu, amisulprydu i risperidonu w terapii negatywnych objawów schizofrenii, nie potwierdzono w praktyce jego skuteczności (arypiprazol) lub brak jest dowodów potwierdzających skuteczność w długim okresie stosowania (amisulpryd) u osób z przewagą objawów negatywnych. Pomimo faktu, że niektóre z badań są nieprzekonywujące lub ich wyniki są niespójne, wskazują one na wyższość amisulprydu, kłozapiny, olanzapiny, risperidonu, zotepiny i kwetiapiny w porównaniu do leków I generacji w podwyższeniu jakości życia** (dostępne są dane z długiego okresu stosowania dla amisulprydu, kłozapiny, olanzapiny i risperidonu, oraz ograniczona ilość danych dla kwetiapiny).

*Źródło: AW-18 i AW-19*

**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 kłozapiny, olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu (leki II generacji). Wytyczne nie wymieniają amisulprydu. Farmakoterapia jest podstawowym sposobem leczenia chorych na schizofrenię. Lek powinien być dobierany indywidualnie, ze względu na indywidualną odpowiedź na leczenie u każdego pacjenta.

*Źródło: AW-20*

**International clinical practice guidelines for early psychosis**, International Early Psychosis Association Writing Group, British Journal of Psychiatry (2005), 187 (suppl. 48), 120–124

Bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie choroby i rozpoczęcie leczenia, opartego na pomocy farmakologicznej (ze wskazaniem na leki II generacji) i psychologicznej. Z powodu mniejszej liczby działań niepożądanych zaleca się stosowanie w pierwszej kolejności leków II generacji. W przypadku niepowodzenia leczenia dwoma lekami atypowymi, należy rozważyć przerwanie terapii. Nieznany jest optymalny czas farmakoterapii, pozwalający zapobiec nawrotom, sugeruje się kontynuację leczenia przez 2 lata u osób, u których nie wystąpił nawrót choroby, 2-5 lat u osób z pojedynczymi nawrotami, dłuższą terapię u osób z częstymi nawrotami choroby.

*Źródło: AW-21*

**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

Bardzo ważne jest wczesne wykrycie i kompleksowa terapia pierwszego epizodu schizofrenii zarówno ze względów psychosocjologicznych jak i przypuszczalnie dobrego rokowania jeśli chodzi o późniejsze nawroty choroby. Terapia powinna być zapewniona i prowadzona przez okres 3-5 lat od momentu zdiagnozowania choroby, gdyż jej dalszy przebieg zależy od tego, jak zostanie potraktowana w tym pierwszym krytycznym etapie. Farmakoterapia jest podstawą

leczenia. **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-22

**The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003**, Schizophrenia Bulletin, 30(2): 193-217, 2004

Leczenie ostrych pozytywnych objawów schizofrenii u osób odpowiadających na leczenie za pomocą leków przeciwpsychotycznych (poza klozapiną) to pierwsza linia terapii u tych chorych; leki powinny być dobrane indywidualnie. Brak jest dowodów na to, że leki II generacji (zyprazydon, olanzapina, aripiprazol, risperidon, kwetiapina) różnią się skutecznością w leczeniu pozytywnych objawów i pierwszego epizodu schizofrenii w porównaniu do leków I generacji, powodują natomiast mniej działań niepożądanych (m.in. pozapiramidowych). Jednocześnie w przypadku osób, u których nie występują poważne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leków I generacji nie zaleca się zamiany na lek II generacji. Wszystkie leki II generacji (z wyjątkiem aripiprazolu) związane są z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego. U osób nie współpracujących zaleca się leki o przedłużonym uwalnianiu. Nie zaleca się przerw w terapii, taką strategię można rozważyć u pacjentów, u których leki powodują silne działania niepożądane, lub występują choroby współtowarzyszące. W przypadku pacjentów opornych na leczenie (w tym także agresywnych, lub o skłonnościach samobójczych) zaleca się podanie klozapiny (przez przynajmniej 8 tygodni), jeśli przynajmniej 2 kolejne leki przeciwpsychotyczne nie przyniosły rezultatów (w tym przynajmniej jeden II generacji). Klozapinę zaleca się także u pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpsychotyczne z objawami złośliwego zespołu neuroleptycznego, dystonii polekowej, i późnych dyskinez. Zaleca się monitorowanie stężenia leku we krwi. W przypadku chorób współwystępujących np. depresji, należy rozważyć zastosowanie antydepresantów. Pacjent i rodzina powinni również mieć zapewnioną opiekę psychosocjologiczną.

Źródło: AW-23

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

**Zaleca się aby w przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowaną schizofrenią stosować w pierwszej linii doustne leki przeciwpsychotyczne atypowe, takie jak: amisulpryd, olanzapinę, kwetiapinę, risperidon lub zotepinę.** 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.

Źródło: AW-24

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

**Pharmaceutical Management Agency, Nowa Zelandia, Solian 100mg, 200mg, 400mg, czerwiec 2010.**

Amisulpryd w leczeniu schizofrenii jest w pełni finansowany ze środków publicznych.

Źródło: AW-25

**Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia, Solian 100mg, marzec 2004.**

Nie ma przeciwwskazań do wprowadzenia amisulprydu w leczeniu schizofrenii do wykazu leków finansowanych ze środków publicznych.

Źródło: AW-26

**Institut national d'assurance maladie- invalidite, Decision du Ministre, Belgia, Solian 200mg, październik 2002, Solian 100mg, maj 2003, Solian 400mg, maj 2003.**

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca zastosowania amisulprydu (Solian 100mg, Solian 200mg oraz Solian 400mg) w leczeniu schizofrenii u pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi.

Źródło: AW-27

**Haute Autorite de Sante, Commission de la transparence, Francja, luty 1999 oraz marzec 2002.**

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca zastosowania amisulprydu (Solian 100mg, Solian 200mg oraz Solian 400mg) w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stopień uczuć, wycofanie emocjonalne i socjalne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych. Problem decyzyjny dotyczy istotnego problemu zdrowotnego, w którym

---

skuteczność leków jest szczególnie istotna. Amisulpryd został zaliczony do grupy leków innowacyjnych (ASMR III). Amisulpryd należy do leków stosowanych w pierwszej linii leczenia.

Refundacja na poziomie 65%.

*Źródło: AW-28*

**Midland Therapeutic Review and Advisory Committee, Amisulpride (Solian), an atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia, Listopad 1998.**

Leczenie amisulprydem powinno być inicjowane przez lekarza specjalistę, a następnie może być kontynuowane przez lekarza rodzinnego. Wyniki badań wskazują, że skuteczność amisulprydu jest porównywalna do haloperidolu, flupentiksolu i risperidonu w odniesieniu do leczenia objawów pozytywnych w przebiegu schizofrenii. Brak jest w pełni opublikowanych badań porównujących amisulpryd z innymi lekami atypowymi przeciwpsychotycznymi. W dawkach poniżej 300mg/dobę amisulpryd okazał się porównywalnie bezpieczny jak placebo. W dawkach powyżej 300mg/dobę działania niepożądane takie jak: pobudzenie, bezsenność, niepokój pojawiały się w porównywalnej częstości jak podczas terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Występowanie pozapiramidowych działań niepożądanych związane było z wielkością zastosowanej dawki amisulprydu. Przy zastosowaniu wyższych dawek amisulprydu częstość występowania objawów pozapiramidowych oraz konieczność zastosowania leków przeciwparkinsonowych była mniejsza w porównaniu do haloperidolu i flupentiksolu. Roczna terapia amisulprydem w dawce 300-400mg/dobę jest droższa w porównaniu do terapii haloperidolem w dawce 10-20mg/dobę, porównywalna do terapii risperidonem w dawce 4-8mg/dobę oraz tańsza w porównaniu do terapii olanzapiną w dawce 10-20mg/dobę.

*Źródło: AW-29*

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Refundowane są obecnie następujące dawki preparatu: tabl. 200mg i 400mg. Dostępne na rynku polskim są również dawki: 50mg i 100mg. Preparat jest wydawany pacjentom za opłatą ryczałtową.

Preparat	Opakowanie	DDD	Całkowity koszt za 1 DDD [PLN]	Cena [PLN]	Limit [PLN]
Solian	200mg x 30 tabl.	400mg	8,33	125,00	125,00
	400mg x 30 tabl.		8,33	250,00	250,00

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

Dostępne w Polsce są także inne preparaty zawierające amisulpryd, które nie są obecnie objęte refundacją:

Alzin 50mg, 100mg, 200mg, 400mg

Amisan 50mg, 100mg, 200mg, 400mg

Amisulpride Teva 50mg, 100mg, 200mg, 400mg

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

Australia

Austria

Belgia

Czechy

Francja

Nowa Zelandia

Źródło: AW- 25-32

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

**Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna amisulprydu względem opcjonalnych sposobów postępowania w terapii ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi i/lub negatywnymi, w tym także schizofrenii z przewagą objawów negatywnych.** [REDAKTOWANE]  
czerwiec 2010.

- Dodatkowe dowody naukowe dotyczące bezpieczeństwa:
- Zalecenia Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Psychiatrii Prof. dr hab med. Marka Jaremy w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. z dnia 07 listopada 2008, aktualizacja: 27 styczeń 2009.
- Wpływ leków przeciwpsychotycznych na sen u chorych na schizofrenię, A.D. Krystal, H.W. Goforth, T. Roth, International Clinical Psychopharmacology, 2008; 23: 150-160
- Diabetes and antipsychotic drugs. Medsafe, New Zealand Medicines and Medical devices safety authority. Proietto J., et al. Reprinted from Australian Prescriber 2004; 27(5): 118-119. Listopad 2004

**Analiza ekonomiczna dla porównania amisulprydu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w terapii schizofrenii.** [REDAKTOWANE] czerwiec 2010.

**Analiza wpływu na budżet płatnika amisulprydu w leczeniu schizofrenii.** [REDAKTOWANE]  
sierpień 2010.

### 6.1. Analiza kliniczna

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

#### 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:	
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci dorośli z ostrą i przewlekłą schizofrenią z objawami pozytywnymi (urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i/lub objawami negatywnymi (stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i socjalne), w tym także schizofrenią z przewagą objawów negatywnych;</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amisulpryd;</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo;</li> <li>• FGA (haloperidol, flupentiksol, perazylna);</li> <li>• SGA (kwetiapina, olanzapina, risperidon, zyprazydon);</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena stanu psychicznego- ogólnie;</li> <li>• Ocena stanu psychicznego- objawy negatywne;</li> <li>• Ocena stanu psychicznego- objawy pozytywne;</li> <li>• Ocena stanu ogólnego;</li> <li>• Ocena stanu ogólnego- odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Występowanie objawów depresji;</li> <li>• Jakość życia;</li> <li>• Funkcjonowanie w społeczeństwie;</li> <li>• Działania niepożądane ogółem;</li> <li>• Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia;</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane;</li> <li>• Utrata z badania;</li> <li>• Utrata z badania na skutek braku skuteczności;</li> <li>• Utrata z badania na skutek działań niepożądanych;</li> <li>• Zgony;</li> </ul>

<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT z zaślepieniem lub bez zaślepienia;</li> <li>• Badania nierandomizowane z grupą kontrolną, o okresie obserwacji co najmniej 52 tyg.;</li> <li>• Badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej, o okresie obserwacji co najmniej 52 tyg.;</li> <li>• Badania nierandomizowane z lub bez grupy kontrolnej, przeprowadzone na populacji polskiej (bez względu na długość okresu obserwacji);</li> <li>• Przeglądy systematyczne;</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia:</b>	
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski;</li> </ul>

Źródło: AW- 33

### Opis skal wykorzystanych w analizie efektywności klinicznej:

**Skala MMSE** (Mini Mental State Examination) jest to kliniczna skala służąca do oceny stanu psychicznego pacjenta. MMSE składa się z 30 pytań/zadań pozwalających na ilościową ocenę różnych aspektów funkcjonowania poznawczego. W skład obszarów poddawanych ocenie wchodzi: orientacja w czasie, orientacja w miejscu, zapamiętywanie, uwaga i liczenie, przypomnienie, nazywanie, powtarzanie, rozumienie, czytanie, pisanie i rysowanie. Im mniejsza liczba punktów tym gorszy stan psychiczny pacjenta.

Źródło: <http://www.practest.com.pl/test/krotka-skala-oceny-stanu-umyslowego-minimental-mmse>

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

Źródło: <http://www.psychiatryonline.com/popup.aspx?aID=137733> oraz AW-34

**Skala SANS** (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) jest to narzędzie służące do oceny negatywnych objawów u pacjentów ze schizofrenią. Zawiera następujące komponenty: otępienie 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>

**Skala SAPS** (Scale for Assessment of Positive Symptoms) jest to skala zaprojektowana do oceny pozytywnych objawów, takich jak: halucynacje, omamy, dziwne zachowanie, szczególnie u pacjentów ze schizofrenią. Jest narzędziem komplementarnym do skali SANS. Skala ta uwzględnia zarówno obecność jak i nasilenie poszczególnych objawów. Im wyższa liczba punktów w skalach SAPS, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: AW- Long\_SAPS\_2000\_published

**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.panss.org/home/index.php?option=com\\_content&task=blogsection&id=5&Itemid=9](http://www.panss.org/home/index.php?option=com_content&task=blogsection&id=5&Itemid=9)

**Skala MS** (Manchester Scale) jest to skala oceniająca nasilenie pozytywnych i negatywnych objawów u pacjentów ze schizofrenią. Pozwala na ocenę takich symptomów pozytywnych jak: urojenia, halucynacje, niespójność myślenia, niestosowne zachowania) oraz negatywnych takich jak: depresja, lęk, spłylenie afektu, ubóstwo mowy, spowolnienie psychoruchowe). Im wyższa liczba punktów w skalach MS, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: AW-33

**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-35



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

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

**Skala PDS (Psychotic Depression Scale)** jest to skala specyficzna dla oceny objawów depresyjnych u pacjentów ze schizofrenią. Obejmuje 32 składowe zaczerpnięte ze skal takich jak: Hamilton Depression Rating Scale, PANSS, Comprehensive Psychopathological Rating Scale oraz AMDP- System, oceniane w punktacji od 0 do 7. Została zaprojektowana w taki sposób, aby umożliwić rozróżnienie objawów negatywnych od objawów depresji.

Źródło: AW-36

**Skala CDS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)**- jest to skala specyficzna dla oceny objawów depresyjnych u pacjentów ze schizofrenią. Obejmuje 9 składowych ocenianych w punktacji od 0 do 3. Im wyższa liczba punktów w skalach CDS, tym większe nasilenie objawów depresyjnych.

Źródło: AW-36

**Skala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)** jest to często stosowane narzędzie do oceny działania leków przeciwdepresyjnych oraz pomiaru zmiany stanu klinicznego chorego. Zawiera ona 10 pytań umożliwiających ocenę objawów depresyjnych. Pozwala na oszacowanie takich parametrów jak: smutek, napięcie wewnętrzne, zaburzenia snu, apetyt, koncentracja, znużenie, myśli samobójcze i inne. Im wyższa liczba punktów w skali MADRS, tym większe nasilenie choroby.

Źródło: [www.annals-general-psychiatry.com/content/5/1/3](http://www.annals-general-psychiatry.com/content/5/1/3) oraz AW-37

**Skala BRMS (Bech Rafaelsen Melancholia Scale)** jest to 11 składowa skala służąca do oceny objawów depresji. Skala obejmuje takie zagadnienia jak: obniżony nastrój, spadek aktywności fizycznej, społecznej i werbalnej, zaburzenia snu, poczucie winy, zmęczenie, myśli samobójcze, koncentracja, niepokój. Im wyższa liczba punktów w skali BRMS, tym większe nasilenie depresji.

Źródło: AW-38

**Skala QLS (Quality of Life Scale)** jest to skala oceniająca jakość życia. Obejmuje 15 lub 16 pytań dotyczących m.in.: otoczenia materialnego, zdrowia, kontaktów społecznych, nauki, pracy, zrozumienia i wyrażania siebie. Każda z pozycji oceniana jest w 7-stopniowej skali zadowolenia. Im wyższa liczba punktów w skali QLS, tym większe zadowolenie pacjenta z życia.

Źródło: AW-39

**Skala MANSa (Manchester Short Assessment of Quality of Life)** jest to skala oceniająca jakość życia. Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta, który ocenia całościowe zadowolenie z życia oraz poszczególne jego aspekty (np. relacje rodzinne, zatrudnienie itp.). Każdy aspekt pacjent określa według 7-stopniowej skali. Im wyższa liczba punktów w skali MANSa, tym większe zadowolenie pacjenta z życia.

Źródło: AW-40

**Skala FSQ (Functional Status Questionnaire)** jest to narzędzie służące do subiektywnej oceny własnego zdrowia przez pacjentów. Obejmuje 5 obszarów: codzienne funkcjonowanie, funkcjonowanie psychologiczne, funkcjonowanie w poszczególnych rolach, funkcjonowanie społeczne, ocena różnego typu aktywności życiowych. Im wyższa liczba punktów w skali FSQ, tym lepsze funkcjonowanie pacjenta.

Źródło: AW-41

**Skala SOFAS (Social and Occupational Functioning Scale)** narzędzie służące do oceny funkcjonowania społecznego i zawodowego. Skala wypełniana jest przez lekarza i zawiera się w przedziale 0-100. Im wyższa liczba punktów w skali SOFAS, tym lepsze funkcjonowanie pacjenta.

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

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

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

**Skala UKU** (Udvalg for Kliniske Undersogelser) jest to specyficzne narzędzie służące do oceny działań niepożądanych występujących podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi. Ocenia 48 objawów w czterech kategoriach: psychicznej, związanej z autonomicznym układem nerwowym, neurologicznej oraz inne działania niepożądane. Wypełniana jest przez lekarza, który ocenia nasilenie objawów podczas wywiadu i badania fizykalnego. Im wyższy uzyskany wynik, tym większe nasilenie objawów niepożądanych.

Źródło: AW-42

**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>

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

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

#### Ograniczenia analizy:

- Do metaanalizy przeprowadzonej w ramach porównania skuteczności klinicznej amisulprydu z placebo włączano zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej.
- W analizie efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji wymieniono wśród badań krótkookresowych również badanie Ruther 1988. Jednakże badanie to nie zostało uwzględnione wśród referencji ani w charakterystyce badań włączonych do przeglądu dla tego porównania. Dodatkowo zaznaczyć należy, iż komparatorem dla amisulprydu we wspomnianym badaniu jest perazylna, podczas gdy do komparatorów uwzględnionych w tym porównaniu wymieniano w przeglądzie jedynie haloperidol i flupentiksol.

### 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	Komparator	Okres obserwacji	Badanie
Analiza porównawcza efektywności klinicznej amisulprydu vs placebo u pacjentów ze schizofrenią;	5 RCT	Placebo	6 tyg.	Boyer 1995
			6 tyg.	Paillere- Martinot 1995
			12 tyg.	Danion 1999
			26 tyg.	Lecrubier 2006
			26 tyg.	Loo 1996
Analiza porównawcza efektywności klinicznej amisulprydu vs leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji u pacjentów ze	9 RCT	Haloperidol	3 tyg.	Costa-e Silva 1990
			4 tyg.	Peuch 1998
			6 tyg.	Delcker 1990
			6 tyg.	Moller 1997
			17 tyg.	Carriere 2000
			48 tyg.	Colonna 2000

schizofrenią;			52 tyg.	Kahn 2008
			52 tyg.	Speller 1997
Analiza porównawcza efektywności klinicznej amisulprydu vs leki przeciwpsychotyczne II generacji u pacjentów ze schizofrenią ;	10 RCT	Flupentiksol	6 tyg.	Wetzel 1998
		Risperidon	6 tyg.	Hwang 2003
		Risperidon	6 tyg.	Riedel 2009
		Olanzapina	6 tyg.	Vanelle 2006
		Olanzapina	6 tyg.	Wagner 2005
		Zyprazydon	12 tyg.	Olie 2006
		Risperidon	12 tyg.	Peuskens 1999
		Olanzapina	24 tyg.	Mortimer 2004
		Risperidon	24 tyg.	Scheter 2002
		Olanzapina	26 tyg.	Lecrubier 2006
		Olanzapina, Kwetiapina, Zyprazydon	52 tyg.	Kahn 2008

Analizę przeprowadzono w zdefiniowanych grupach: w krótkim okresie obserwacji (do 12 tyg.), średnim okresie obserwacji (13-26 tyg.), w długim okresie obserwacji (powyżej 26 tyg.).

### Wyniki analizy efektywności klinicznej

#### Porównanie skuteczności klinicznej amisulprydu z placebo w leczeniu schizofrenii

Do porównania włączono 5 badań RCT: 3 badania krótkookresowe (Boyer 1995, Danion 1999, Paillere-Marinot 1995) oraz 2 średniookresowe (Lecrubier 2006 i Loo 1996). We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy ze schizofrenią z przewagą objawów negatywnych.

#### Ocena stanu psychicznego pacjenta z wykorzystaniem odpowiednich skal

Badanie	Skala	Dawka amisulprydu [mg/dobę]	Średnia (SD)		WMD [95% CI]	Wartość p
			amisulpryd	placebo		
Stan psychiczny ogólnie						
Danion 1999	BPRS	50-100	36,33 (14,06)	42,50 (15,20)	<b>-6,17[-10,11;-2,23]</b>	<b>p=0,002*</b>
Stan psychiczny- objawy negatywne						
Metaanaliza 3 RCT	SANS	50-100	-	-	<b>-12,21[-17,07;-7,34]</b>	<b>p=0,026</b>
Lecrubier 2006**	PANSS-N	150	-7,0 (7,8)	-6,7 (6,6)	bd	NS
Lecrubier 2006**	SANS	150	-4,3 (4,9)	-3,1 (4,8)	-1,20 [-3,18 ; 0,78]	NS
Boyer 1995***	SANS	100	-40,6 (bd)	-22,8 (bd)	<b>bd</b>	<b>IS</b>
		300	-45,6 (bd)		<b>bd</b>	
Stan psychiczny- objawy pozytywne						
Metaanaliza 4 RCT****	SAPS, PANSS-P	50-150	-	-	SMD [95% CI]= -0,10 [-0,28 ; 0,08]	NS
Boyer 1995***	SANS	100	14,8 (bd)	19,5 (bd)	bd	NS
		300	14,0 (bd)		bd	
Stan ogólny- skala GAF						
Loo 1996	GAF	100	44,4 (20,8)	37,7 (17,6)	<b>6,70 [0,33; 13,07]</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Depresja						
Metaanaliza 3 RCT****	MADRS, PDS	50-150	-	-	SMD [95% CI]= <b>-0,41 [-0,62; -0,19]</b>	<b>p=0,0003</b>
Paillere-Martinot 1995	DRRS	50	-16,7 (27,5)	-12,2 (27,5)	bd	NS
Stan ogólny- duża lub bardzo duża poprawa w skali CGI						
Badanie	Skala	Dawka amisulprydu [mg/dobę]	Wartość p	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	
Metaanaliza 2 RCT	CGI	50-100	<b>p=0,0003</b>	<b>2,43 [1,72; 3,43]</b>	<b>4 [3; 6]</b>	

\* Obliczenia własne analityka.

\*\* Badanie zostało wyłączone z metaanalizy ze względu na heterogeniczność (wyniki przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej, a nie w postaci wartości końcowej jak w pozostałych badaniach).

\*\*\*Badanie nie włączone do metaanalizy z uwagi na brak danych dot. miary rozrzutu wyników.

\*\*\*\* Do metaanalizy włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej.

Podsumowując wyniki porównania amisulprydu z placebo należy stwierdzić, iż wykazano istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad placebo w kontekście oceny ogólnego stanu psychicznego pacjentów mierzonego w skali BPRS, ogólnego stanu funkcjonowania pacjentów, nasilenia objawów depresji w skali MADRS i PDS oraz osiągnięcia przez pacjentów dużej lub bardzo dużej poprawy stanu ogólnego w skali CGI. Ponadto wyniki metaanalizy 3 badań oraz jednego badania nie włączonego do metaanalizy wykazały przewagę amisulprydu nad placebo w odniesieniu do nasilenia objawów negatywnych. Pozostałe badanie uwzględniające ocenę nasilenia objawów negatywnych nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem a placebo w odniesieniu do nasilenia objawów pozytywnych oraz nasileniu objawów depresji mierzonych w skali DRRS.

W podgrupie badań krótkookresowych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść amisulprydu w kontekście nasilenia objawów negatywnych (WMD = -10,35 CI<sub>95%</sub> [-16,19; -4,51]) oraz nasilenia objawów depresji (WMD = -4,09 CI<sub>95%</sub> [-6,27; -1,91]). Natomiast w podgrupie badań średniej długości nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (WMD = -8,17 CI<sub>95%</sub> [-23,02; 6,67]).

#### Porównanie skuteczności klinicznej amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji w leczeniu schizofrenii

Do porównania włączono 9 badań RCT: 5 badań krótkookresowych (Costa-e-Silva 1990, Deckler 1990, Moller 1997, Puech 1998, Wetzel 1998)<sup>1</sup>, 1 średniookresowe (Carriere 2000) oraz 3 badania długookresowe (Kahn 2008, Speller 1997, Colonna 2000). W badaniach Colonna 2000, Delcker 1990, Moller 1997 i Wetzel 1998 populację docelową stanowili pacjenci z dominującymi objawami pozytywnymi, u pacjentów z badania Speller 1997 dominowały objawy negatywne, do badania Puech 1998 włączano pacjentów z ostrym epizodem schizofrenii, natomiast w badaniach Carriere 2000 i Kahn 2008 nie podano informacji na ten temat.

#### **Ocena stanu psychicznego pacjenta z wykorzystaniem odpowiednich skal**

Badanie	Skala	Dawka amisulprydu [mg/dobę]	Średnia (SD)		WMD [95% CI]	Wartość p
			amisulpryd	FGA		
<b>Stan psychiczny ogólnie</b>						
Metaanaliza 5 RCT	BPRS	100-1200	-	-	<b>-4,26[-6,25;-2,27]</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Stan psychiczny- objawy negatywne</b>						
Metaanaliza 6 RCT*	PANSS-N, SANS, MS	100-1200	-	-	<b>SMD [95% CI]= -0,30[-0,42;-0,18]</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Stan psychiczny- objawy pozytywne</b>						
Metaanaliza 4 RCT*	PANSS-P, SAPS	100-1200	-	-	<b>SMD [95% CI]= -0,18 [-0,32 ; -0,05]</b>	<b>p=0,0085</b>
Carriere 2000**	PANSS-P	800	-12,7 (bd)	-11,3 (bd)	bd	NS
<b>Stan ogólny</b>						
Metaanaliza 2 RCT*	CGI	200-1000	-	-	<b>-0,56 [-1,01; -0,11]</b>	<b>p=0,0145</b>
Metaanaliza 3 RCT*	GAF/GAS	200-1200	-	-	<b>5,76 [2,65; 8,86]</b>	<b>p=0,0003</b>
<b>Depresja</b>						
Kahn 2008	CDSS	200-800	1,8 (2,04)	1,9 (2,03)	bd	NS
<b>Jakość życia</b>						
Metaanaliza 3 RCT*	MANSA, QLS	200-1200	-	-	<b>0,35 [0,13; 0,58]</b>	<b>p=0,0017</b>
<b>Funkcjonowanie w społeczeństwie</b>						

<sup>1</sup> Uwaga analityka: W analizie efektywności klinicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny wymieniono wśród badań krótkookresowych również badanie Ruther 1988. Jednakże badanie to nie zostało uwzględnione wśród referencji ani w charakterystyce badań włączonych do przeglądu dla tego porównania.

Carierr e 2000	FSQ- funkcjonowanie psychologiczne	800	21 (bd)	12,4 (bd)	bd	p=0,04
	FSQ- funkcjonowanie socjalne		1,6 (bd)	-0,3 (bd)	bd	p=0,04
Stan ogólny- duża lub bardzo duża poprawa w skali CGI						
Badanie	Skala	Dawka amisulprydu [mg/dobę]	Wartość p	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	
Metaanaliza 4 RCT	CGI	400-1200	<b>p&lt;0,0001</b>	<b>1,35 [1,19; 1,53]</b>	<b>7 [5; 11]</b>	

\* Do metaanalizy włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej.

\*\* Badanie nie włączone do metaanalizy z uwagi na brak danych dot. miary rozrzutu wyników.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść amisulprydu odnośnie oceny stanu ogólnego pacjenta mierzonego w skali BPRS wykazano w jedynym badaniu o średniej długości (WMD = -6,00; CI<sub>95%</sub> [-10,38; -1,62]) jak również w jedynym badaniu długookresowym trwającym 48 tygodni (WMD = -5,50; CI<sub>95%</sub> [-9,03; -1,97]). W podgrupie badań krótkookresowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (WMD = -2,68; CI<sub>95%</sub> [-5,56; 0,20]). Istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad lekami przeciwpsychotycznymi I generacji wykazano również zarówno w subpopulacji chorych z dominującymi objawami pozytywnymi (WMD = -4,02; CI<sub>95%</sub> [-6,56; -1,47]), jak również w populacji mieszanej (WMD = -4,64; CI<sub>95%</sub> [-7,83; -1,46]). W żadnym badaniu nie uwzględniono jedynie populacji z objawami negatywnymi. Analiza w podgrupach z uwzględnieniem rodzaju komparatora, wykazała przewagę amisulprydu nad haloperidolem (WMD = -4,81; CI<sub>95%</sub> [-6,95; -2,67]), nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w porównaniu amisulprydu z flupentiksolem (MD = -0,90; CI<sub>95%</sub> [-6,20; 4,40]).

Metaanaliza wyników 4 badań uwzględniających tylko skalę PANSS-N wykazała, że w grupie amisulprydu nasilenie objawów negatywnych w tej skali było istotnie statystycznie mniejsze niż w ramieniu leków przeciwpsychotycznych I generacji (WMD = -2,78; CI<sub>95%</sub> [-3,87; -1,69]). Istotną statystycznie różnicę na korzyść amisulprydu wykazano w podgrupie badań długoterminowych (SMD = -0,40; CI<sub>95%</sub> [-0,60; -0,21]), jak również w badaniu o średniej długości okresu interwencji (WMD = -3,30; CI<sub>95%</sub> [-5,85; -0,75]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w badaniach o okresie obserwacji nie dłuższym niż 12 tyg. (SMD = -0,18; CI<sub>95%</sub> [-0,36; 0,00]). Istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad FGA wykazano zarówno w subpopulacji chorych z dominującymi objawami pozytywnymi (SMD = -0,30; CI<sub>95%</sub> [-0,46; -0,15]), jak również wśród pacjentów z objawami mieszanymi (WMD = -2,19; CI<sub>95%</sub> [-3,96; -0,42]). W jedynej pracy dotyczącej populacji z przewagą objawów negatywnych nie wykazano znamiennej statystycznie różnic między amisulprydem i FGA (średnia (SD) = -0,75 (1,46) vs -0,19 (1,20); p = 0,13). Analiza w podgrupach z uwzględnieniem rodzaju komparatora, wykazała przewagę amisulprydu nad haloperidolem (SMD = -0,34; CI<sub>95%</sub> [-0,47; -0,21]), nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w porównaniu amisulprydu z flupentiksolem (MD = 0,02; CI<sub>95%</sub> [-0,32; 0,37]).

Metaanaliza wyników 3 badań uwzględniających tylko skalę PANSS-P wykazała, że w grupie amisulprydu nasilenie objawów pozytywnych w tej skali było istotnie statystycznie mniejsze niż w ramieniu FGA (WMD = -1,41; CI<sub>95%</sub> [-2,61; -0,21]). Istotną statystycznie różnicę na korzyść amisulprydu wykazano również w jedynym badaniu o długim okresie obserwacji (SMD = -0,24; CI<sub>95%</sub> [-0,45; -0,03]), podczas gdy w badaniach o okresie obserwacji krótszym niż 13 tyg. różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły znamiennej statystycznej (SMD = -0,14; CI<sub>95%</sub> [-0,32; 0,04]). Istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad FGA wykazano w subpopulacji chorych z przewagą objawów pozytywnych (SMD = -0,20; CI<sub>95%</sub> [-0,35; -0,04]), podczas gdy w badaniach dotyczących populacji mieszanej różnice nie były znamienne statystycznie (SMD = -0,13; CI<sub>95%</sub> [-0,43; 0,18]). Analiza w podgrupach z uwzględnieniem rodzaju komparatora, wykazała przewagę amisulprydu nad haloperidolem (WMD = -1,41; CI<sub>95%</sub> [-2,61; -0,21]), nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w porównaniu z flupentiksolem (MD = -5,40; CI<sub>95%</sub> [-14,87; 4,09]).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść amisulprydu wykazano odnośnie dużej lub bardzo dużej poprawy stanu pacjenta mierzonej w skali CGI w podgrupie badań krótkoterminowych (RB = 1,38; CI<sub>95%</sub> [1,14; 1,67], NNT = 6; CI<sub>95%</sub> [4; 13]), jak również w badaniu porównującym amisulpryd z haloperidolem po 16 tygodniach (RB = 1,50; CI<sub>95%</sub> [1,18; 1,91], NNT = 5; CI<sub>95%</sub> [3; 10]). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w badaniu Colonna 2008 po 48 tyg. leczenia (RB = 1,23; CI<sub>95%</sub> [0,98; 1,53], RD = 0,10; CI<sub>95%</sub> [-0,003; 0,20]). Istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad FGA wykazano zarówno w subpopulacji chorych z dominującymi objawami pozytywnymi (RB = 1,31; CI<sub>95%</sub> [1,10; 1,57], NNT = 8; CI<sub>95%</sub> [5; 20]), jak również wśród pacjentów z objawami mieszanymi (RB = 1,40; CI<sub>95%</sub> [1,18; 1,66], NNT = 5; CI<sub>95%</sub> [4; 10]).

Podsumowując wyniki porównania amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji należy stwierdzić, iż wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść amisulprydu w odniesieniu do oceny stanu psychicznego ogólnie

mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych i pozytywnych (wyniki metaanaliz, do których włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej), oceny stanu ogólnego pacjenta mierzonego zarówno w skali CGI jak i w skali GAF, a także dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI oraz jakości życia pacjentów.

Wykazano również istotne statystycznie różnice w analizach subpopulacji w porównaniu amisulprydu i FGA odnośnie dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI w krótkim okresie obserwacji, oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych oraz dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI w średnim okresie obserwacji, a także oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych i pozytywnych w długim okresie obserwacji na korzyść amisulprydu.

W analizach subpopulacji pacjentów z przewagą pozytywnych lub negatywnych objawów wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść amisulprydu w odniesieniu do oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych oraz dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI w populacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych oraz w populacji z objawami mieszanymi, jak również odnośnie nasilenia objawów pozytywnych w populacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych.

Wykazano przewagę amisulprydu nad haloperidolem w odniesieniu do oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych oraz objawów pozytywnych.

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w analizie głównej, jak i w analizach przeprowadzonych z uwzględnieniem czasu trwania terapii, rodzaju przeważających objawów schizofrenii oraz poszczególnych komparatorów.

#### Porównanie skuteczności klinicznej amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji w leczeniu schizofrenii

Do porównania włączono 10 badań RCT: 6 badań krótkookresowych (Hwang 2003, Olié 2006, Peuskens 1999, Riedel 2009, Vanelle 2006, Wagner 2005), 3 średniookresowe (Lecrubier 2006, Mortimer 2004, Sechter 2002) oraz 1 badanie długookresowe (Kahn 2008). W 4 badaniach populację stanowili pacjenci z przewagą objawów pozytywnych (Hwang 2003, Mortimer 2004, Peuskens 1999, Sechter 2002), w 4 innych z przewagą objawów negatywnych (Lecrubier 2006, Olié 2006, Vanelle 2006, Wagner 2005), a w 2 pracach nie podano informacji na temat rodzaju dominujących symptomów (Kahn 2008, Riedel 2009). Badanie Kahn 2008 dotyczyło efektywności rzeczywistej zastosowania amisulprydu.

#### **Ocena stanu psychicznego pacjenta z wykorzystaniem odpowiednich skal**

Badanie	Skala	Komparator	Średnia (SD)		WMD [95% CI]	Wartość p
			amisulpryd	SGA		
<b>Stan psychiczny ogólnie</b>						
Metaanaliza 8 RCT*	BPRS	Risperidon, Olanzapina, Zyprazydon	-	-	0,05 [-1,36; 1,47]	p=0,9409
<b>Stan psychiczny- objawy negatywne</b>						
Metaanaliza 9 RCT*	PANSS-N	Risperidon, Olanzapina, Zyprazydon	-	-	-0,38 [-1,01; 0,24]	p=0,2304
Metaanaliza 3 RCT*	SANS	Risperidon, Olanzapina	-	-	-0,31 [-1,68; 1,06]	p=0,6557
<b>Stan psychiczny- objawy pozytywne</b>						
Metaanaliza 8 RCT*	PANSS-P	Risperidon, Olanzapina	-	-	0,25 [-0,47 ; 0,96]	p=0,4971
<b>Stan ogólny</b>						
Metaanaliza 8 RCT*	CGI	Risperidon, Olanzapina, Zyprazydon, Kwetiapina	-	-	<b>-0,22 [-0,41; -0,03]</b>	<b>p=0,0260</b>
Kahn 2008	GAF	Kwetiapina	74,4 (3,60)	64,20 (3,5)	<b>10,20 [3,31; 17,09]</b>	<b>bd</b>
		Olanzapina	74,4 (3,60)	68,30 (3,5)	6,10 [-0,79; 12,99]	bd
		Zyprazydon	74,4 (3,60)	66,80 (3,8)	<b>7,60 [0,12; 15,08]</b>	<b>bd</b>
		Ogółem	74,4 (3,60)	66,41 (3,5)	<b>7,99 [3,87; 12,11]</b>	<b>p=0,006</b>
<b>Depresja</b>						
Metaanaliza 6	CDSS,	Olanzapina,	-	-	SMD [95% CI]=	p=0,6133

RCT*	PDS, MADRS, BRMS	Kwetiapina, Zyprazydon Risperidon			0,03 [-0,08; 0,14]	
Jakość życia						
Metaanaliza 3 RCT*	MANSA, QLS	Olanzapina, Kwetiapina, Zyprazydon	-	-	-0,03 [-0,17; 0,11]	p=0,6376
Funkcjonowanie w społeczeństwie						
Metaanaliza 3 RCT*	SOFAS	Risperidon, Olanzapina	-	-	2,54 [-1,07; 6,15]	p=0,1675
Peuskens 1999**	SOFAS	Risperidon	54,3 (bd)	52,3 (bd)	bd	NS
Stan ogólny- duża lub bardzo duża poprawa w skali CGI						
Badanie	Skala	Komparator	Wartość p	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	
Metaanaliza 5 RCT	CGI	Olanzapina, Zyprazydon Risperidon	p=0,1563	1,07 [0,97; 1,18]	-	

\* Do metaanalizy włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej.

\*\* Badanie nie włączone do metaanalizy z uwagi na brak danych dot. miary rozrzutu wyników.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w odniesieniu do oceny stanu ogólnego pacjenta mierzonego w skali BPRS zarówno w podgrupie badań o okresie obserwacji do 12 tygodni (WMD = -0,16; CI<sub>95%</sub> [-2,16; 1,85]), jak i powyżej 12 do 26 tygodni (WMD = 0,26; CI<sub>95%</sub> [-1,73; 2,25]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (WMD = -0,54; CI<sub>95%</sub> [-2,41; 1,32]) oraz z przewagą objawów negatywnych (WMD = 0,74; CI<sub>95%</sub> [-1,47; 2,95]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (WMD = 1,25; CI<sub>95%</sub> [-0,82; 3,33]), amisulprydu z risperidonem (WMD = -0,58; CI<sub>95%</sub> [-2,84; 1,68]) oraz amisulprydu z zyprazydonem (WMD = -2,10; CI<sub>95%</sub> [-5,85; 1,65]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w nasileniu objawów negatywnych zarówno w podgrupie badań o okresie obserwacji do 12 tygodni (WMD = -0,54; CI<sub>95%</sub> [-1,43; 0,34]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N oraz WMD = -3,10; CI<sub>95%</sub> [-12,62; 6,42] dla badań uwzględniających skalę SANS), jak i powyżej 12 do 26 tygodni (WMD = -0,20; CI<sub>95%</sub> [-1,10; 0,70]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N oraz WMD = -0,25; CI<sub>95%</sub> [-1,64; 1,13] dla badań uwzględniających skalę SANS). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (WMD = -0,48; CI<sub>95%</sub> [-1,32; 0,35]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N oraz WMD = -4,20; CI<sub>95%</sub> [-9,38; 0,98] dla badań uwzględniających skalę SANS), a także z przewagą objawów negatywnych (WMD = -0,31; CI<sub>95%</sub> [-1,28; 0,66]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N oraz WMD = -0,02; CI<sub>95%</sub> [-1,44; 1,40] dla badań uwzględniających skalę SANS). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (WMD = -0,02; CI<sub>95%</sub> [-0,86; 0,83]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N oraz WMD = -0,02; CI<sub>95%</sub> [-1,44; 1,40] dla badań uwzględniających skalę SANS), porównanie amisulprydu z risperidonem (WMD = -0,82; CI<sub>95%</sub> [-1,85; 0,20]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N oraz WMD = -4,2; CI<sub>95%</sub> [-9,38; 0,98] dla badań uwzględniających skalę SANS), porównanie amisulprydu z zyprazydonem (WMD = -0,80; CI<sub>95%</sub> [-3,10; 1,50]) dla badań uwzględniających skalę PANSS-N).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w nasileniu objawów pozytywnych w skali PANSS-P w podgrupie badań o okresie obserwacji do 12 tygodni (WMD = 0,18; CI<sub>95%</sub> [-0,78; 1,15]) oraz powyżej 12 do 26 tygodni (WMD = 0,33; CI<sub>95%</sub> [-0,72; 1,38]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (WMD = -0,02; CI<sub>95%</sub> [-0,98; 0,95]), a także z przewagą objawów negatywnych (WMD = 0,57; CI<sub>95%</sub> [-0,51; 1,67]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (WMD = 0,41; CI<sub>95%</sub> [-0,52; 1,33]) oraz porównanie amisulprydu z risperidonem (WMD = 0,01; CI<sub>95%</sub> [-1,11; 1,13]).

Wykazano przewagę amisulprydu nad olanzapiną odnośnie oceny stanu ogólnego pacjenta (WMD = -0,36; CI<sub>95%</sub> [-0,72; -0,01]), w pozostałych subpopulacjach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w odniesieniu do oceny stanu ogólnego pacjenta mierzonego w skali CGI w podgrupie badań o okresie obserwacji do 12 tygodni (WMD = -0,21; CI<sub>95%</sub> [-0,47; 0,03]), powyżej 12 do 26 tygodni (WMD = -0,20; CI<sub>95%</sub> [-0,53; 0,13]) oraz powyżej 26 tygodni (WMD = -0,31; CI<sub>95%</sub> [-0,97; 0,35]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z

przewagą objawów pozytywnych (WMD = -0,16; CI<sub>95%</sub> [-0,45; 0,13]) oraz objawów negatywnych (WMD = -0,25; CI<sub>95%</sub> [-0,53; 0,02]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z risperidonem (WMD = -0,16; CI<sub>95%</sub> [-0,45; 0,13]), porównanie amisulprydu z zyprazydonem (WMD = -0,13; CI<sub>95%</sub> [-0,45; 0,19]) oraz porównanie amisulprydu z kwetiapiną (WMD = -0,60; CI<sub>95%</sub> [-1,43; 0,23]).

Wykazano przewagę amisulprydu nad risperidonem w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzona w skali CGI (RB = 1,17; CI<sub>95%</sub> [1,03; 1,33]); NNT = 9,37; CI<sub>95%</sub> [5,24; 44,27]). W pozostałych subpopulacjach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w podgrupie badań o okresie obserwacji do 12 tygodni (RB = 1,14; CI<sub>95%</sub> [0,97; 1,34]; RD = 0,07; CI<sub>95%</sub> [-0,02; 0,17]) oraz powyżej 12 do 26 tygodni (RB = 1,05; CI<sub>95%</sub> [0,82; 1,33]; RD = 0,03; CI<sub>95%</sub> [-0,13; 0,20]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (RB = 1,08; CI<sub>95%</sub> [0,92; 1,27]; RD = 0,05; CI<sub>95%</sub> [-0,05; 0,16]) oraz objawów negatywnych (RB = 1,10; CI<sub>95%</sub> [0,85; 1,43]; RD = 0,05; CI<sub>95%</sub> [-0,08; 0,18]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (RB = 0,95; CI<sub>95%</sub> [0,82; 1,10]; RD = -0,03; CI<sub>95%</sub> [-0,12; 0,06]), porównanie amisulprydu z zyprazydonem (RB = 1,13; CI<sub>95%</sub> [0,75; 1,70]; RD = 0,05; CI<sub>95%</sub> [-0,12; 0,23]).

Wykazano przewagę leków przeciwpsychotycznych II generacji nad amisulprydem w odniesieniu do oceny objawów depresji w badaniach o okresie obserwacji do 12 tygodni (WMD = 1,29; CI<sub>95%</sub> [0,03; 2,54]) oraz w populacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych (SMD = 0,28; CI<sub>95%</sub> [0,04; 0,52]). W pozostałych podgrupach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w odniesieniu do oceny objawów depresji w podgrupie badań o okresie obserwacji od 12 do 26 tygodni (SMD = 0,00; CI<sub>95%</sub> [-0,14; 0,14]) oraz powyżej 26 tygodni (MD = -0,06; CI<sub>95%</sub> [-0,53; 0,41]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (SMD = -0,06; CI<sub>95%</sub> [-0,22; 0,10]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (SMD = 0,10; CI<sub>95%</sub> [-0,04; 0,23]), porównanie amisulprydu z kwetiapiną (MD = -0,10; CI<sub>95%</sub> [-0,65; 0,45]), porównanie amisulprydu z risperidonem (SMD = -0,15; CI<sub>95%</sub> [-0,39; 0,09]) oraz porównanie amisulprydu z zyprazydonem (MD = -0,10; CI<sub>95%</sub> [-0,81; 0,61]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w odniesieniu do oceny jakości życia pacjentów w podgrupie badań o okresie obserwacji powyżej 12 do 26 tygodni (SMD = -0,03; CI<sub>95%</sub> [-0,20; 0,15]) oraz powyżej 26 tygodni (SMD = -0,04; CI<sub>95%</sub> [-0,27; 0,18]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (SMD = 0,00; CI<sub>95%</sub> [-0,21; 0,21]) oraz objawów negatywnych (SMD = -0,09; CI<sub>95%</sub> [-0,41; 0,23]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (SMD = -0,02; CI<sub>95%</sub> [-0,17; 0,13]), porównanie amisulprydu z kwetiapiną (SMD = 0,00; CI<sub>95%</sub> [-0,27; 0,27]), porównanie amisulprydu z zyprazydonem (SMD = -0,14; CI<sub>95%</sub> [-0,43; 0,15]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz SGA w odniesieniu do oceny funkcjonowania pacjentów w społeczeństwie w podgrupie badań o okresie obserwacji do 12 tygodni (MD = 1,10; CI<sub>95%</sub> [-7,03; 9,23]) oraz powyżej 12 do 26 tygodni (WMD = 2,89; CI<sub>95%</sub> [-1,13; 6,92]). Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w populacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych (WMD = 2,54; CI<sub>95%</sub> [-1,07; 6,15]). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem oraz poszczególnymi SGA: porównanie amisulprydu z olanzapiną (MD = -0,20; CI<sub>95%</sub> [-10,94; 10,54]), porównanie amisulprydu z risperidonem (WMD = 2,89; CI<sub>95%</sub> [-0,94; 6,72]).

Podsumowując wyniki porównania amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi II generacji należy stwierdzić, iż wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść amisulprydu w odniesieniu do stanu ogólnego pacjenta mierzonego w skali CGI (wynik metaanalizy 8 badań RCT, do której włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej) oraz w skali GAF (wynik badania Kahn 2008 ogółem). Wykazano również istotną statystycznie różnicę w analizach subpopulacji w porównaniu amisulprydu i olanzapiny odnośnie powyższego punktu końcowego na korzyść amisulprydu. W analizach uwzględniających poszczególne SGA wykazano również przewagę amisulprydu nad risperidonem w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzona w skali CGI.

Wykazano przewagę leków przeciwpsychotycznych II generacji nad amisulprydem w odniesieniu do oceny objawów depresji w badaniach o okresie obserwacji do 12 tygodni oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych.

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w analizie głównej, jak i w analizach przeprowadzonych z uwzględnieniem czasu trwania terapii, rodzaju przeważających objawów schizofrenii oraz poszczególnych komparatorów.



Źródło: AW- 33

## Wyniki opracowań wtórnych włączonych do analizy producenta:

### Cipriani 2009

Przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kombinacji kłozapiny z innymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie. W jednym z badań włączonych do przeglądu uwzględniono kombinację kłozapiny z amisulprydem w porównaniu do kłozapiny z kwetiapiną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie odsetka pacjentów utraconych z badania (RR 95% CI= 0,2 [0,02; 1,60]).

### Komossa 2010

Przegląd systematyczny porównujący amisulpryd z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji u pacjentów ze schizofrenią lub psychozami schizofrenicznymi. Do przeglądu włączono 10 badań RCT, porównujących bezpośrednio amisulpryd z olanzapiną (5 badań), risperidonem (4 badania) oraz zyprazydonem (1 badanie). Okres obserwacji wynosił maksymalnie 26 tygodni. Oceniano odsetek pacjentów utraconych z badania na skutek braku skuteczności. Wykazano, że amisulpryd jest równie skuteczny jak olanzapina i risperidon, natomiast skuteczniejszy niż zyprazydon (RR 95%CI = 0,21 [0,05; 0,94], NNT 95%CI = 8 [5; 50]). Stosowanie amisulprydu związane było z istotnie statystycznie mniejszym wzrostem masy ciała w porównaniu do zastosowania risperidonu (WMD 95%CI = -0,99 [-1,61; -0,37]) i olanzapiny (WMD 95%CI= -2,11 [-2,94; -1,29]). Leczenie olanzapiną związane jest również z istotnie statystycznie większym wzrostem poziomu glukozy we krwi (WMD 95%CI = -7,30 [-7,62; -6,99]) w stosunku do terapii amisulprydem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych pomiędzy amisulprydem a olanzapiną (RR 95%CI = 0,66 [0,36; 1,21]), risperidonem (RR 95%CI = 0,80 [0,58; 1,11]) i zyprazydonem (RR 95%CI = 0,63 [0,11; 3,67]).

### Leucht 2009a

Porównanie efektywności leków przeciwpsychotycznych I i II generacji. Autorzy przeglądu stwierdzili, że amisulpryd oraz kłozapina, olanzapina i risperidon są istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych I generacji odnośnie łagodzenia objawów schizofrenii, zarówno pozytywnych jak i negatywnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy amisulprydem a lekami przeciwpsychotycznymi I generacji w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby. Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice w porównaniu do neuroleptyków I generacji w odniesieniu do poprawy jakości życia pacjentów na korzyść amisulprydu. Stwierdzono, iż stosowanie neuroleptyków II generacji ogółem wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych niż w przypadku haloperidolu. Natomiast zastosowanie amisulprydu związane jest z istotnie statystycznie większym ryzykiem wzrostu masy ciała w porównaniu do haloperidolu.

### Leucht 2009b

Porównanie efektywności leków przeciwpsychotycznych II generacji. Głównym parametrem ocenianym w przeglądzie był ogólny wynik w skali PANSS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między amisulprydem a olanzapiną, risperidonem i zyprazydonem. Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę w porównaniu do zyprazydonu w odniesieniu do odsetka pacjentów utraconych z badania na skutek braku skuteczności na korzyść amisulprydu (RR 95%CI= 0,21 [0,05; 0,94]).

Źródło: AW- 33

## 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.

Do analizy włączono 5 badań z randomizacją porównujących bezpieczeństwo amisulprydu z placebo, 9 badań porównujących bezpieczeństwo amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji (w analizie dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny wymieniono dodatkowo badanie Ruther 1988, jednakże badanie to nie zostało uwzględnione wśród referencji, a także nie zostało uwzględnione w charakterystyce badań włączonych do przeglądu dla tego porównania) oraz 10 badań porównujących bezpieczeństwo amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w porównaniu do grup leków przeciwpsychotycznych I i II generacji. Osobno przeprowadzono analizy dla subpopulacji z uwzględnieniem czasu trwania terapii, rodzaju przeważających objawów schizofrenii w danej populacji oraz poszczególnych komparatorów.

Działanie niepożądane	Komparator	RR [95%CI]	█ [95%CI]
Objawy pozapiramidowe ogółem	placebo	█	█
Rezygnacja z badania ogółem	placebo	█	█
Działania niepożądane ogółem	FGA	█	█
Objawy pozapiramidowe ogółem	FGA	█	█
Nasilenie objawów pozapiramidowych w skali SAS*	FGA	█	█
Rezygnacja z badania ogółem**	FGA	█	█
Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności	FGA	█	█
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	FGA	█	█
Depresja	FGA	█	█
Drżenie	FGA	█	█
Dyskineza	FGA	█	█
Zaburzenia pozapiramidowe	FGA	█	█
Parkinsonizm	FGA	█	█
Zburzenia masy ciała	FGA	█	█
Hiperprolaktynemia	FGA	█	█
Zaburzenia miesiączkowania	FGA	█	█
Depresja	SGA	█	█
Wzrost masy ciała	SGA	█	█
Wzrost poziomu transaminaz	SGA	█	█
Halucynacje	SGA	█	█
Hiperprolaktynemia	SGA	█	█
Pobudzenie	SGA	█	█
Zaparcia	SGA	█	█

\* Do metaanalizy włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej.

\*\* Bez uwzględnienia badania Ruther 1988.

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem:

- amisulprydu i placebo:
  - wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, również w analizie badań o krótkim okresie obserwacji █
  - rezygnacja z badania ogółem, również w analizie badań o krótkim okresie obserwacji na korzyść amisulprydu;
- amisulprydu i leków przeciwpsychotycznych I generacji:
  - wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego, również w analizie badań o krótkim, średnim i długim okresie obserwacji na korzyść amisulprydu;
  - wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w jedynym średniookresowym badaniu na korzyść amisulprydu;

- wystąpienie działań pozapiramidowych ogółem, a także w analizie badań o krótkim, średnim i długim okresie obserwacji oraz w analizie subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub objawami mieszanymi **na korzyść amisulprydu**; wykazano również przewagę amisulprydu nad haloperidolem odnośnie powyższego punktu końcowego;
- nasilenie objawów pozapiramidowych w skali SAS ogółem, a także w analizie w podgrupach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów **na korzyść amisulprydu**;
- rezygnacja z badania ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub objawami mieszanymi **na korzyść amisulprydu**;
- rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności ogółem, również w analizie badań o długim okresie obserwacji oraz subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych oraz z objawami mieszanymi **na korzyść amisulprydu**; wykazano również przewagę amisulprydu nad haloperidolem odnośnie powyższego punktu końcowego;
- rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub objawami mieszanymi **na korzyść amisulprydu**; wykazano również przewagę amisulprydu nad haloperidolem oraz flupentiksolem odnośnie powyższego punktu końcowego;
- wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: depresja, drżenie, dyskineza, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm **na korzyść amisulprydu**;
- wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: zaburzenia masy ciała, hiperprolaktynemia, zaburzenia miesiączkowania [REDACTED]
- amisulprydu i leków przeciwpsychotycznych II generacji:
  - rezygnacja pacjentów z badania w porównaniu do kwetiapiny **na korzyść amisulprydu**;
  - rezygnacja pacjentów z badania z powodu braku skuteczności w porównaniu do kwetiapiny oraz zyprazydonu **na korzyść amisulprydu**;
  - rezygnacja pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w długim okresie obserwacji oraz w analizie uwzględniającej poszczególne komparatory w porównaniu z kwetiapiną [REDACTED];
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: depresja, wzrost masy ciała, wzrost poziomu transaminaz **na korzyść amisulprydu**;
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: halucynacje, hiperprolaktynemia, pobudzenie, zaparcia [REDACTED]

Dla następujących punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem

- amisulprydu i placebo:
  - wystąpienie działań niepożądanych ogółem, również niezależnie od okresu obserwacji badania;
  - wystąpienie objawów pozapiramidowych w średnim okresie obserwacji;
  - nasilenie objawów pozapiramidowych mierzone w skali AIMS oraz w skali SARS;
  - rezygnacja z badania ogółem w analizie badań o średnim okresie obserwacji;
  - rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności;
  - rezygnacja z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (wartość RR na granicy istotności statystycznej, różnica istotna statystycznie w przypadku parametru RD);
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: zaburzenia snu, ból głowy, ból pleców, depresja, dyskineza, halucynacje/omamy/psychoza, suchość w ustach, zaparcia, infekcje, osłabienie, lękliwość, nudności, nerwowość/pobudzenie, drżenie, wymioty, zaburzenia masy ciała, zaburzenia miesiączkowania, laktacja niepołogowa, zaburzenia somatyczne, zapalenie błony śluzowej nosa;
- amisulprydu i leków przeciwpsychotycznych I generacji:
  - wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego w analizie w subpopulacjach pacjentów z przewagą objawów pozytywnych, negatywnych lub mieszanych, a także w analizie w podgrupach z

uwzględnieniem poszczególnych komparatorów (wynik w porównaniu z haloperidolem znajduje się na granicy istotności statystycznej);

- wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ogółem, a także w analizie badań o krótkim i długim okresie obserwacji oraz w analizie w podgrupach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów;
- wystąpienie działań pozapiramidowych w porównaniu do flupentiksolu;
- rezygnacja z badania bez względu na przyczynę w analizie badań o długim okresie obserwacji oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych; nie wykazano także różnic pomiędzy amisulprydem a flupentiksolem w odniesieniu do powyższego punktu końcowego;
- rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji; nie wykazano także różnic pomiędzy amisulprydem a flupentiksolem w odniesieniu do powyższego punktu końcowego;
- rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych w analizie badań o długim okresie obserwacji oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych;
- zgony w porównaniu do haloperidolu;
- wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, dystonia, fotowrażliwość, ginekomastia, hipercholesterolemia, hiperkineza, hipertonia, hipertriglikemia, niedociśnienie, zaburzenia wzroku, niepokój, niepokój ruchowy, nowotwór sutka, obrzęk śluzówki nosa, osłabienie, oziębłość emocjonalna, pobudzenie, potliwość, próba samobójcza, psychoza, sedacja, sztywnienie, senność, stan splątania, suchość w ustach, ślinotok, tachykardia, dysfunkcje seksualne, zaburzenia akomodacji, zaburzenia koncentracji, zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, zaburzenia ortostatyczne, zaparcia, zastój moczu;
- amisulprydu i leków przeciwpsychotycznych II generacji:
  - wystąpienie działań niepożądanych ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów;
  - wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów;
  - wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów;
  - nasilenia objawów pozapiramidowych w skali SAS i AIMS, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów;
  - rezygnacja z badania ogółem, również w analizie badań o krótkim, średnim i długim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów (z wyjątkiem kwetiapy);
  - rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów w porównaniu z olanzapiną oraz risperidonem;
  - rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji, w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub negatywnych oraz w analizach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów (z wyjątkiem kwetiapy);
  - zgon;
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: akatyzyja, bezsenność, biegunka, ból głowy, ból pleców, drżenie, parkinsonizm, duszności, dysfunkcje seksualne, dyskineza, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, EPMS, grypa, infekcje, katar, urojenia, psychoza, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertriglikemia, hiperkineza, hipertonia, hiperurykemia, hipotensja, lęklivość, niedrożność jelit, niepokój, nudności, osłabienie, palpacje, przerost prostaty, senność, suchość w ustach, ślinotok, tachykardia, wymioty, wysypka, wzrost SGPT, zaburzenia pamięci, zapalenie spojówek, zawroty głowy;

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych oraz innych źródeł informacji tj.: dane pochodzące z EMA, FDA oraz towarzystw psychiatrycznych.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 3 badania nierandomizowane (Rzewuska 2004, NCT00331981, Haro 2007) o okresie obserwacji powyżej 12 miesięcy (uznano, iż w badaniach RCT ocena okresu do 12 miesięcy była wystarczająca) oraz badania ukierunkowane na ocenę konkretnych zdarzeń niepożądanych.

#### **NCT00331981**

Odsetek pacjentów poddanych terapii amisulprydem, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane w trakcie 52 tyg. leczenia wynosił 71,5% (88/123), natomiast działania niepożądane związane z hiperprolaktynemią wystąpiły u 44% pacjentów (54/123).

#### **Rzewuska 2004**

Badanie trwało 6 miesięcy. Wyniki odnośnie odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi zaprezentowano oddzielnie po każdej wizycie (0, 7, 14, 28, 60 dzień i po 6 miesiącach). Podczas wizyty pierwszej, czyli w momencie rozpoczęcia badania działania niepożądane zgłaszało 76% pacjentów (76/99), następnie w całym okresie leczenia objawy niepożądane zgłaszało 8-22% leczonych. Najczęściej były to: zaburzenia snu, lęk, kliniczne objawy hiperprolaktynemii i pozapiramidowe działania niepożądane. W początkowym okresie leczenia przeważały pozapiramidowe objawy niepożądane i zaburzenia snu, po 3 miesiącach leczenia zwiększyły się objawy związane z hiperprolaktynemią, a po 6 miesiącach odnotowano zaburzenia metaboliczne związane z przyrostem masy ciała. Ryzyko zaprzestania leczenia ogółem wyniosło 27%, w tym działania niepożądane u 6% oraz brak skuteczności u 9% badanych.

#### **Haro 2007**

Do badania włączono tylko pacjentów nie uczestniczących w żadnym badaniu eksperymentalnym i leczonych zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Występowanie działań niepożądanych oceniano w czasie na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania oraz w trakcie 3-letniego okresu stosowania badanych terapii. Leczenie amisulprydem było dobrze tolerowane i prowadziło do złagodzenia większości działań niepożądanych obecnych przed rozpoczęciem badania (próby samobójcze, EPS, dyskinezy). W trakcie leczenia natomiast, w niewielkim stopniu nasiliły się działania niepożądane związane z hiperprolaktynemią (ginekomastia, brak okresu, mlekotok nie związany z ciążą) oraz zaburzenia masy ciała.

### Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji PSUR

Na podstawie danych przedstawionych w ostatnim okresowym raporcie o bezpieczeństwie i skumulowanego doświadczenia dotyczącego określonych reakcji, firma proponuje kontynuację monitorowania zmniejszenia ilości białych krwinek, cukrzycy, stanu splątania, raka piersi, nowotworu przysadki mózgowej, nadciśnienia tętniczego oraz przedawkowania amisulprydu ze skutkiem śmiertelnym. Dla innych analizowanych tematów skumulowane dane nie wskazują na sygnał dotyczący bezpieczeństwa. Żadna dodatkowa kwestia dotycząca bezpieczeństwa nie została zidentyfikowana.

Źródło: AW- 33

#### **6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje**

##### **Według danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego:**

##### Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego

Często występujące działania niepożądane:

- bezsenność, niepokój, pobudzenie;
- mogą wystąpić objawy pozapiramidowe (drżenie i wzmożone napięcie mięśniowe, zwiększenie wydzielania śliny, akatyzja, hipokineza). Objawy te po stosowaniu podtrzymujących dawek leku mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie i są częściowo przemijające, bez przerywania podawania amisulprydu, po zastosowaniu leku przeciwparkinsonizmowi.

Częstość występowania objawów pozapiramidowych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek leku i jest bardzo mała w przypadku leczenia pacjentów z przeważającymi negatywnymi objawami dawkami

50-300 mg/dobę. Podczas badań klinicznych, u pacjentów leczonych amisulprydem wykazano mniejszą częstość objawów pozapiramidowych niż w przypadku zastosowania haloperidolu.

Rzadko występujące działania niepożądane:

- senność w ciągu dnia.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

- może wystąpić ostra dystonia (spazmatyczny kręcz szyi, napady wejrzeniowe, szczękoscisk), która ustępuje bez przerywania leczenia amisulprydem po zastosowaniu antycholinergicznego leku przeciw parkinsonizmowi;
- zwłaszcza po długotrwałym leczeniu mogą wystąpić późne dyskinezy charakteryzujące się mimowolnymi ruchami przede wszystkim języka i (lub) mięśni twarzy. Podawanie antycholinergicznym leków przeciw parkinsonizmowi jest w tych przypadkach nieskuteczne, a nawet może powodować nasilenie objawów;
- napady drgawkowe;
- przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego.

#### Zaburzenia hormonalne i metaboliczne:

Często występujące działania niepożądane:

- zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi. Jest to zjawisko przemijające, ustępujące po zaprzestaniu stosowania preparatu. Hiperprolaktynemia może powodować mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastię, obrzmienie piersi, zmniejszenie libido, impotencję, oziębłość płciową;
- zwiększenie masy ciała.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Rzadko występujące działania niepożądane:

- zaparcia, nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

#### Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

- występowanie niedociśnienia i bradykardii;
- przypadki wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i bardzo rzadkie przypadki wystąpienia torsades de pointes.

#### Zaburzenia wątroby:

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

- opisywano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie transaminaz.

#### Ogólne zaburzenia:

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

- reakcje alergiczne.

Istnieje mało danych dotyczących przedawkowania amisulprydu. Opisywano nasilenie znanych działań farmakologicznych leku, tzn. zawroty głowy, nadmierne uspokojenie, spadek ciśnienia krwi oraz objawy pozapiramidowe, w cięższych zatruciach śpiączkę. W przypadku ostrego przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę współdziałanie innych leków. Amisulpryd nie jest eliminowany z organizmu drogą hemodializy. Dlatego też ta metoda leczenia nie powinna być stosowana. Nie istnieje swoista odtrutka na amisulpryd. Leczenie polega zatem na postępowaniu podtrzymującym podstawowe czynności życiowe i ścisłym monitorowaniu najważniejszych ich parametrów, w tym czynności serca (ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG) przez odpowiednio długi okres. W przypadku znacznego nasilenia objawów pozapiramidowych należy zastosować leki antycholinergiczne.

Źródło: AW-7

**Zalecenia Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Psychiatrii Prof. dr hab med. Marka Jaremy w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji z dnia 07 listopada 2008, aktualizacja: 27 styczeń 2009.**

Amisulpryd nie jest zalecany do stosowania w przypadku wystąpienia hiperprolaktynemii i klinicznych objawów wzrostu poziomu PRL. Zasady szczegółowe monitorowania leczenia amisulprydem:

badanie poziomu PRL po 4-8 tyg. leczenia. W przypadku klinicznych objawów mogących sugerować wzrost poziomu prolaktyny (zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia libido) konieczne jest niezwłoczne badanie poziomu PRL, powtarzane co 2-4 tygodnie w czasie leczenia amisulprydem. W przypadku stwierdzenia wartości PRL powyżej normy, wskazane jest przerwanie podawania amisulprydu i zmiana na inny lek przeciwpowrotny. Zalecany jest lek II generacji lub lek klasyczny, za wyjątkiem sulpirydu. Należy unikać zmiany na risperidon lub haloperidol, raczej zastosować olanzapinę, kwetiapinę, aripiprazol. Jeżeli stosowanie innych leków niż amisulpryd jest niemożliwe (poprawa stanu psychicznego chorego utrzymuje się jedynie przy leczeniu amisulprydem), jako ostateczność można rozważyć: zmniejszenie dawki amisulprydu i dodanie innego leku przeciwpowrotnego, o niskim potencjale wywołania hiperprolaktynemii (kwetiapina, olanzapina, aripiprazol) także w dawkach mniejszych niż zalecane lub stosowanie jednocześnie z amisulprydem leku obniżającego poziom prolaktyny (bromokryptyna, kabergolina) w dawkach możliwie najniższych, uzależnionych od zmiany poziomu PRL badanego co tydzień aż do chwili wyrównania poziomu PRL, a potem kontrolowanego co 4 tygodnie.

Źródło: AW-43

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

Sertindol i amisulpryd są polecane jako alternatywa u pacjentów, którzy nie tolerują związanej z leczeniem przeciwpowrotnym senności. Należy jednak pamiętać o tym, że zmieniając lek przeciwpowrotny o działaniu sedatywnym na lek przeciwpowrotny, który nie powoduje senności, trzeba czynić to powoli, stopniowo, "na zakładkę", co jest szczególnie ważne gdy do leczenia wprowadza się aripiprazol.

Źródło: AW-44

**Diabetes and antipsychotic drugs. Medsafe, New Zealand Medicines and Medical devices safety authority. Proietto J., et al. Reprinted from Australian Prescriber 2004; 27(5): 118-119. Listopad 2004**

Prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy u pacjentów ze schizofrenią jest wyższe, a dodatkowo zastosowanie niektórych leków przeciwpowrotnych II generacji zwiększa to prawdopodobieństwo. Stosowanie klozapiny i olanzapiny wiąże się z większym przyrostem masy ciała i częstszym występowaniem cukrzycy i dyslipidemii w porównaniu do risperidonu i kwetiapiny, które umiarkowanie wpływają na metabolizm. Aripiprazol i **amisulpryd nie powodują znaczącego wzrostu masy ciała.**

Źródło: AW-45

## 6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia efektywności kosztowej oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny: **Analiza ekonomiczna dla porównania amisulprydu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w terapii schizofrenii.** [REDACTED] czerwiec 2010, w tym wykonano wyszukiwania własne.

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Celem analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny jest porównanie opłacalności zastosowania amisulprydu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu schizofrenii. Analiza obejmuje leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w tym również schizofrenią z przewagą objawów negatywnych.

Ocenę opłacalności leczenia amisulprydem (Solian) przeprowadzono w ramach dwóch odrębnych porównań technologii medycznych: amisulpryd vs leki antypowrotne pierwszej generacji (FGA) i amisulpryd vs leki antypowrotne drugiej generacji (SGA). Ze względu na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie wykazane w przeprowadzonym uprzednio przeglądzie systematycznym pomiędzy amisulprydem a lekami przeciwpowrotnymi I generacji przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-efektywności dla tego porównania. Dla porównania amisulprydu z lekami przeciwpowrotnymi II generacji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów ze względu na brak różnic w zakresie skuteczności terapii i profilu bezpieczeństwa wykazany w przeglądzie systematycznym.

Porównanie amisulprydu z SGA oraz analizę kosztów- efektywności dla porównania amisulprydu z FGA przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ+pacjent), natomiast porównanie amisulprydu z FGA (analiza kosztów- użyteczności) przeprowadzono z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ+pacjent). Uwzględniono bezpośrednie koszty terapii (koszty analizowanych leków, koszty związane z prowadzeniem terapii, koszty hospitalizacji).

Analizę ekonomiczną (analiza kosztów-efektywności dla porównania amisulprydu z FGA oraz analiza minimalizacji kosztów dla porównania amisulprydu z SGA) przedstawiono w horyzoncie czasowym obejmującym odpowiednio 6, 16 i 52 tygodnie (porównanie z FGA) oraz 12, 26 oraz 52 tygodni (porównanie z SGA). Horyzont ten odpowiada okresom stosowania interwencji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego. Natomiast analizę kosztów-użyteczności dla porównania amisulprydu z FGA przedstawiono w rocznym horyzoncie czasowym. Horyzont ten odpowiada najdłuższemu okresowi stosowania interwencji w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Do komparatorów uwzględnionych w analizie zaliczono:

- FGA: haloperidol, flupentiksol, perazyna;
- SGA: olanzapina, risperidon, zyprazydon, kwetiapina;

Założenia analizy kosztów- użyteczności dla porównania amisulprydu z FGA:

- Model opracowano dla jednorocznego horyzontu czasowego;
- Pacjenci rozpoczynają terapię po wystąpieniu ostrego epizodu schizofrenii;
- Uwzględniono następujące zdarzenia: kontynuacja terapii, objawy pozapiramidowe, nawrót choroby, samobójstwo;
- Uwzględniono następujące koszty: koszty leków stosowanych w I rzucie (amisulpryd, haloperidol, perazyna, flupentiksol) oraz leki stosowane w II rzucie, koszty hospitalizacji w wyniku nawrotu, koszty porad ambulatoryjnych, koszty leków stosowanych w leczeniu objawów pozapiramidowych;
- Na potrzeby analizy przyjęto, iż efektywność wszystkich FGA jest identyczna;
- Przyjęto założenie, że odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń lekarskich jest równy odsetkowi pacjentów, którzy kontynuują terapię;
- Odsetek pacjentów przerywających terapię w grupie amisulprydu przyjęto na poziomie 33,54%, natomiast w grupie FGA na poziomie 54,14%;
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy pozapiramidowe w grupie amisulprydu przyjęto na poziomie 27,62%, natomiast w grupie FGA na poziomie 37,01%;
- Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby u osób przestrzegających zaleceń lekarskich w grupie amisulprydu przyjęto na poziomie 20%, natomiast w grupie FGA na poziomie 34%; U pacjentów nieprzestrzegających zaleceń lekarskich przyjęto na poziomie 75% niezależnie od przyjmowanego leku;
- W grupie pacjentów współpracujących przyjęto, iż pacjenci przyjmują 87% przepisanych dawek leków, zaś w grupie niewspółpracującej odsetek ten wynosi 37%;
- Przyjęto, iż leczenie działań niepożądanych innych niż objawy pozapiramidowe nie należy do kosztów różniących;
- Dawkowanie zostało przyjęte zgodnie z wartościami DDD dla poszczególnych leków;
- Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem pacjenta wynosi 4,96 wizyty;
- Pacjent z nawrotem jest leczony instytucjonalnie (40% na oddziale dziennym i 60% na oddziale całodobowym) – długość takiej opieki trwa 73 dni, wystąpienie nawrotu wiąże się także z dodatkowymi 6-ciomą wizytami ambulatoryjnymi;
- Po nawrocie choroby 50% pacjentów drugiej linii stosuje olanzapinę a 50% risperidon; leczenie wprowadzające nowym lekiem trwa 56 dni, a zmiana terapii wiąże się z 6 dodatkowymi wizytami ambulatoryjnymi;
- Wystąpienie objawów pozapiramidowych lub wystąpienie nawrotu powoduje zmniejszenie użyteczności,
- Udziały poszczególnych preparatów w wybranej grupie neuroleptyków (FGA) opracowane zostały w oparciu o dane IMS,



- Długość leczenia epizodu wynosi 42 dni,
- Pacjent niewspółpracujący ma zwiększone prawdopodobieństwo popełnienia samobójstwa,
- Pacjent niewspółpracujący ma zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu,
- Leczenie EPS preparatem prydynol trwa 42 dni.

Założenia analizy kosztów- efektywności dla porównania amisulprydu z FGA:

- Uwzględniono punkty końcowe dotyczące efektów zdrowotnych, dla których wykazano istotne statystycznie różnice w przeprowadzonej uprzednio analizie efektywności klinicznej;
- dawkowanie zostało przyjęte zgodnie z wartościami DDD dla poszczególnych leków;
- udziały poszczególnych preparatów w wybranej grupie neuroleptyków (FGA) opracowane zostały w oparciu o dane IMS,
- koszty świadczeń opieki psychiatrycznej są identyczne dla wszystkich analizowanych interwencji,
- leczenie działań niepożądanych nie powoduje dodatkowych kosztów.

Założenia analizy minimalizacji kosztów dla porównania amisulprydu z SGA:

- ze względu na brak różnic w zakresie skuteczności terapii i profilu bezpieczeństwa wykazany w przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów;
- dawkowanie zostało przyjęte zgodnie z wartościami DDD dla poszczególnych leków,
- udziały poszczególnych preparatów w wybranej grupie neuroleptyków (SGA) opracowane zostały w oparciu o dane IMS;

Źródło: AW- 46

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

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

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Źródło: AW-47

Ograniczenia analizy:

- Mimo iż schizofrenia jest chorobą przewlekłą i ujawnia się w okresie całego życia, horyzont czasowy analizy nie obejmuje czasu do zgonu pacjenta. Autorzy analizy argumentowali ten fakt niemożnością ekstrapolowania wyników badań klinicznych dla punktów końcowych poza okres obserwacji badania.
- Pominięto koszty terapii działań niepożądanych leków (z wyjątkiem objawów pozapiramidowych);

Źródło: AW-46

### 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu

W analizie przyjęto poniższe koszty dziennej dawki leków:

**Koszt dziennej dawki leków (scenariusz podstawowy)**

Preparat		DDD [mg]	Koszt DDD [PLN]		
			Pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
FGA	Haloperidol	6			
	Flupentiksol	6			
	Perazyna	100			
	Koszt ważony				
SGA	Amisulpryd	400			
	Olanzapina	10			
	Risperidon	5			

	Kwetiapina	400					
	Zyprazydon	80					
	Koszt ważony						

\*koszt ważony nie obejmuje amisulprydu

### Porównanie amisulprydu z FGA

#### Wyniki analizy kosztów- użyteczności dla porównania amisulprydu z FGA z perspektywy płatnika poszerzonego w rocznym horyzoncie czasowym

Koszty terapii [PLN]					
Preparat	Koszt leków	Hospitalizacje	Wizyty ambulatoryjne	Leczenie EPS	Koszt całkowity
Amisulpryd					
Haloperidol					
Perazyna					
Flupentiksol					
Wyniki inkrementalne					
Porównanie	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR		
Amisulpryd vs Haloperidol					
Amisulpryd vs Perazyna					
Amisulpryd vs Flupentiksol					

Analiza kosztów- użyteczności dla porównania zastosowania amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji w leczeniu schizofrenii została przeprowadzona tylko z perspektywy płatnika poszerzonego (NFZ+pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. Inkrementalne koszty za zyskanie 1 QALY wynoszą [redacted] PLN dla porównania amisulprydu z haloperidolem oraz [redacted] PLN dla porównania amisulprydu z perazyną. Amisulpryd jest opcją dominującą nad flupentiksolem.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na zmianę ICUR ma uwzględnienie w analizie dawkowania na poziomie dawkowania z badań, Charakterystyki Produktu Leczniczego, wytycznych WFSBP, zmniejszenie odsetka pacjentów, którzy są leczeni instytucjonalnie, uwzględnienie leczenia nawrotów tylko na oddziałach dziennych, zmiana wartości RR dla odsetka pacjentów współpracujących.

#### Koszt uzyskania jednostki efektywności dla porównania amisulprydu z FGA w rocznym horyzoncie czasowym

Amisulpryd vs. komparator	Koszt uniknięcia rezygnacji z terapii [PLN]	Koszt uniknięcia rezygnacji z terapii z powodu braku skuteczności [PLN]	Koszt uzyskania dodatkowego punktu w skali GAF [PLN]
Perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent)			
Haloperidol			
Flupentiksol			
Perazyna			
Koszt ważony			
Perspektywa NFZ			
Haloperidol			
Flupentiksol			
Perazyna			
Koszt ważony			
Perspektywa pacjenta			
Haloperidol			
Flupentiksol			
Perazyna			
Koszt ważony			

Wyniki analizy kosztów- efektywności zaczerpnięto z modelu dołączonego przez podmiot odpowiedzialny do analizy ekonomicznej. W modelu tym przedstawiono również wyniki analizy kosztów- efektywności zastosowania amisulprydu w porównaniu do FGA dla horyzontu czasowego 6 i 16 tygodni.

## Porównanie amisulprydu z SGA

Wyniki analizy dla porównania amisulprydu z SGA z perspektywy NFZ, pacjenta oraz perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent)

Preparat	Łączny koszt [PLN]			Koszt inkrementalny [PLN]		
	NFZ	pacjent	poszerzona	NFZ	pacjent	poszerzona
12 tygodni						
Amisulpryd						
Olanzapina						
Risperidon						
Kwetiapina						
Zyprazydon						
Koszt ważony						
26 tygodni						
Amisulpryd						
Olanzapina						
Risperidon						
Kwetiapina						
Zyprazydon						
Koszt ważony						
52 tygodni						
Amisulpryd						
Olanzapina						
Risperidon						
Kwetiapina						
Zyprazydon						
Koszt ważony						

W 12-tygodniowym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt terapii amisulprydem wyniósł:

- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z perspektywy NFZ;
- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;
- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;

W 26-tygodniowym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt terapii amisulprydem wyniósł:

- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z perspektywy NFZ;
- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;
- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;

W 52-tygodniowym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt terapii amisulprydem wyniósł:

- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z perspektywy NFZ;
- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;
- ■ PLN w porównaniu do olanzapiny, ■ PLN w porównaniu do risperidonu, ■ PLN w porównaniu do kwetiapiny, ■ PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na zmianę ICER ma uwzględnienie w analizie dawkowania na poziomie dawkowania z badań lub Charakterystyki Produktu Leczniczego. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wyniki analizy są obciążone dużym stopniem niepewności, co podkreślają także autorzy analizy.

Źródło: AW-46

### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny preparatu Solian: [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet płatnika amisulprydu w leczeniu schizofrenii. [REDAKTOWANE] sierpień 2010 (uwzględniono wersję zaktualizowaną, przesłaną przez podmiot odpowiedzialny do AOTM pismem z dnia 6 sierpnia 2010 r.).

Źródło: AW-48 i AW-49

#### 6.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w finansowaniu ze środków publicznych amisulprydu (Solian) w leczeniu schizofrenii, wydawanego za odpłatnością ryczałtową (3,20 zł).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta w przypadku współpłacenia za leki. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne leczenia schizofrenii ponoszone przez płatnika i pacjenta. W ramach kosztów bezpośrednich uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych w leczeniu schizofrenii.

Prognozowane zużycie leków oraz przewidywane wydatki płatnika i pacjentów przedstawiono w 5-letnim horyzoncie czasowym (od 2010 do 2014), przy założeniu, że preparaty refundowane obecnie będą nadal finansowane przez NFZ.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z ostrą lub przewlekłą schizofrenią z objawami pozytywnymi i (lub) negatywnymi. Szacuje się, że na całym świecie na schizofrenię cierpi około 50 mln osób. Choroba dotyczy około 1% populacji całego świata, natomiast liczbę chorych w Polsce ocenia się na około 0,5 miliona. Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii [REDAKTOWANE]

(Źródło: AW-9 i AW-10).

Koszty związane z terapią schizofrenii oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe leków stosowanych w schizofrenii z okresu od lutego 2005 do stycznia 2010 (dane IMS Health Polska).

Amisulpryd jest aktualnie dostępny w Polsce i finansowany ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych we wskazaniu schizofrenia. W związku z tym, w ramach analizy wpływu na budżet, nie rozważano „nowego scenariusza”, a jedynie prognozowano wydatki płatnika oraz pacjentów na przestrzeni kolejnych lat, przy założeniu zachowania istniejącej praktyki w zakresie leczenia schizofrenii w Polsce. Oszacowane wydatki poniesione w roku 2009 przez płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) na preparaty stosowane w leczeniu schizofrenii stanowią w niniejszej analizie wydatki referencyjne, w odniesieniu do których zaprezentowano wzrost lub spadek wydatków płatnika i pacjentów w latach 2010-2014 (wydatki inkrementalne).

W celu oszacowania prognozowanych kosztów związanych z leczeniem schizofrenii wyznaczono przyszłą sprzedaż poszczególnych opakowań preparatów stosowanych w schizofrenii. W ramach prognozowania przyszłej sprzedaży leków wykorzystano polskie dane sprzedażowe z okresu od lutego 2005 do stycznia 2010 roku (dane IMS Health Polska).

Źródło: AW-49

#### 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-47

Ograniczenia analizy:

- W analizie uwzględniono jedynie kontynuację finansowania amisulprzydu ze środków publicznych. Nie uwzględniono scenariusza, który przedstawiałby decyzję dotyczącą wycofania amisulprzydu z wykazu leków refundowanych.

Źródło: AW-49

### 6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 6.3.3.1. Informacje z raportu

##### Udział w rynku leków stosowanych w leczeniu schizofrenii w roku 2009

Substancja	Udział w rynku
Amisulprzyd	
Olanzapina	
Risperidon	
Nieznany skład	
Kwetiapina	
Arypiprazol	
Perazyna	
Zyprazydon	
Promazyna	
Lewopromazyna	
Chlorprotyksyna	
Sulpiryd	
Haloperidol	
Zuklopentiksol	
Flupentiksol	
Sertindol	
Perfenazyna	
Tiapiryd	
Chlorpromazyna	
Trifluoperazyna	
Tiotiksen	
Pimozyd	
Periciazyna	
Paliperidon	
Penflurydol	
Tiorydazyna	
Prochlorperazyna	
Cyjamemazyna	
Droperidol	
Flupenazyna	
Melperon	
Pipamperon	
Pipotiazyna	
Klozapina	

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

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

<b>2010 do kwietnia</b>					
-------------------------	--	--	--	--	--

Źródło: AW-9 i AW-10

Według danych NFZ kwota związana z finansowaniem produktu leczniczego Solian wyniosła w 2009 roku [redacted] PLN. Natomiast w analizie wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego kwota refundacji amisulprydu w 2009 roku wyniosła [redacted] PLN.

**Wydatki całkowite związane z finansowaniem ze środków publicznych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii w horyzoncie czasowym 5 lat**

Rok	Wariant minimalny			Wariant podstawowy			Wariant maksymalny		
	Amisulpryd	Inne*	Łącznie	Amisulpryd	Inne*	Łącznie	Amisulpryd	Inne*	Łącznie
Perspektywa NFZ [mln PLN]									
2009									
2010									
2011									
2012									
2013									
2014									
Perspektywa pacjenta [mln PLN]									
2009									
2010									
2011									
2012									
2013									
2014									
Perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent) [mln PLN]									
2009									
2010									
2011									
2012									
2013									
2014									

\* Pozostałe leki przeciwpsychotyczne finansowane w Polsce w leczeniu schizofrenii.

**Wydatki inkrementalne w odniesieniu do roku 2009 związane z finansowaniem ze środków publicznych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii w horyzoncie czasowym 5 lat**

Rok	Wariant minimalny**			Wariant podstawowy			Wariant maksymalny**		
	Amisulpryd	Inne*	Łącznie	Amisulpryd	Inne*	Łącznie	Amisulpryd	Inne*	Łącznie
Perspektywa NFZ [mln PLN]									
2009									
2010									
2011									
2012									
2013									
2014									
Perspektywa pacjenta [mln PLN]									
2009									
2010									
2011									
2012									
2013									
2014									
Perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent) [mln PLN]									
2009									
2010									
2011									
2012									



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Lek przeciwpsychotyczny II generacji o silnym działaniu na objawy negatywne oraz afektywne (depresyjne) schizofrenii. Lek o dużej rozpiętości terapeutycznej co umożliwia dostosowanie dawki leku zarówno dla chorych, którzy nie tolerują innych leków przeciwpsychotycznych, jak i dla chorych o różnym nasileniu objawów psychotycznych. Solian (amisulpiridum) powinien być finansowany ze względu na skuteczność wobec objawów negatywnych i afektywnych schizofrenii oraz szeroką możliwość dobory dawki dla potrzeb chorego.”

Źródło: AW-5

„Lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, istotnie bardziej skuteczny w leczeniu schizofrenii w porównaniu z lekami przeciwpsychotycznymi typowymi. Dobry profil objawów ubocznych- nie powoduje przyrostu wagi, zmian w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej, ani istotnych objawów pozapiramidowych. Powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi skuteczną alternatywę dla chorych na schizofrenię, u których w trakcie leczenia neuroleptykami typowymi występują objawy niepożądane.”

Źródło: AW-6

„Szerokie spektrum działania przeciwpsychotycznego, wyjątkowy mechanizm działania, skuteczny u wielu chorych nie reagujących na inne leki, lub u pacjentów źle tolerujących inne leczenie. 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-8

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Analiza efektywności klinicznej

Wykazano istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad placebo w kontekście oceny ogólnego stanu psychicznego pacjentów mierzonego w skali BPRS, ogólnego stanu funkcjonowania pacjentów, nasilenia objawów depresji w skali MADRS i PDS oraz osiągnięcia przez pacjentów dużej lub bardzo dużej poprawy stanu ogólnego w skali CGI. Ponadto wyniki metaanalizy 3 badań oraz jednego badania nie włączonego do metaanalizy wykazały przewagę amisulprydu nad placebo w odniesieniu do nasilenia objawów negatywnych. W podgrupie badań krótkookresowych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść amisulprydu w porównaniu do placebo w kontekście nasilenia objawów negatywnych oraz nasilenia objawów depresji. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść amisulprydu w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych I generacji w odniesieniu do oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych i pozytywnych (wyniki metaanaliz, do których włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej), oceny stanu ogólnego pacjenta mierzonego zarówno w skali CGI jak i w skali GAF, a także dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI oraz jakości życia pacjentów. Wykazano również istotne statystycznie różnice w analizach subpopulacji w porównaniu amisulprydu i FGA odnośnie dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI w krótkim okresie obserwacji, oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych oraz dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI w średnim okresie obserwacji, a także oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych i pozytywnych w długim okresie obserwacji na korzyść amisulprydu. W analizach subpopulacji pacjentów z przewagą pozytywnych lub negatywnych objawów wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść amisulprydu w odniesieniu do oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych oraz dużej lub bardzo dużej poprawy pacjenta mierzonej w skali CGI w populacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych oraz w populacji z objawami mieszanymi, jak również odnośnie nasilenia objawów pozytywnych w populacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych. Wykazano istotną statystycznie przewagę amisulprydu nad haloperidolem w odniesieniu do oceny stanu psychicznego ogólnie mierzonego w skali BPRS, nasilenia objawów negatywnych oraz objawów pozytywnych.

Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść amisulprydu w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych II generacji w odniesieniu do stanu ogólnego pacjenta mierzonego w skali CGI (wynik metaanalizy 8 badań RCT, do której włączono zarówno badania, w których wynik przedstawiono jako wartość końcową, oraz badania, w których



wynik przedstawiono w postaci zmiany względem wartości wyjściowej) oraz w skali GAF (wynik badania Kahn 2008 ogółem). Wykazano również istotną statystycznie różnicę w analizach subpopulacji w porównaniu amisulprydu i olanzapiny odnośnie powyższego punktu końcowego na korzyść amisulprydu. W analizach uwzględniających poszczególne SGA wykazano również przewagę amisulprydu nad risperidonem w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie mierzona w skali CGI. Wykazano przewagę leków przeciwpsychotycznych II generacji nad amisulprydem w odniesieniu do oceny objawów depresji w badaniach o okresie obserwacji do 12 tygodni oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych.

### Bezpieczeństwo

Dla następujących punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy zastosowaniem:

- amisulprydu i placebo:
  - wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, również w analizie badań o krótkim okresie obserwacji na [REDACTED];
  - rezygnacja z badania ogółem, również w analizie badań o krótkim okresie obserwacji na korzyść amisulprydu;
- amisulprydu i leków przeciwpsychotycznych I generacji:
  - wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego, również w analizie badań o krótkim, średnim i długim okresie obserwacji na korzyść amisulprydu;
  - wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w jedynym średniookresowym badaniu na korzyść amisulprydu;
  - wystąpienie działań pozapiramidowych ogółem, a także w analizie badań o krótkim, średnim i długim okresie obserwacji oraz w analizie subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub objawami mieszanymi; wykazano również przewagę amisulprydu nad haloperidolem odnośnie powyższego punktu końcowego na korzyść amisulprydu;
  - nasilenie objawów pozapiramidowych w skali SAS ogółem, a także w analizie w podgrupach z uwzględnieniem poszczególnych komparatorów na korzyść amisulprydu;
  - rezygnacja z badania ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub objawami mieszanymi na korzyść amisulprydu;
  - rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności ogółem, również w analizie badań o długim okresie obserwacji oraz subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych oraz z objawami mieszanymi na korzyść amisulprydu; wykazano również przewagę amisulprydu nad haloperidolem odnośnie powyższego punktu końcowego;
  - rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych ogółem, również w analizie badań o krótkim i średnim okresie obserwacji oraz w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów pozytywnych lub objawami mieszanymi na korzyść amisulprydu; wykazano również przewagę amisulprydu nad haloperidolem oraz flupentiksolem odnośnie powyższego punktu końcowego;
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: depresja, drżenie, dyskineza, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm na korzyść amisulprydu;
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: zaburzenia masy ciała, hiperprolaktynemia, zaburzenia miesiączkowania [REDACTED]
- amisulprydu i leków przeciwpsychotycznych II generacji:
  - rezygnacja pacjentów z badania w porównaniu do kwetiapiny na korzyść amisulprydu;
  - rezygnacja pacjentów z badania z powodu braku skuteczności w porównaniu do kwetiapiny oraz zyprazydonu na korzyść amisulprydu;
  - rezygnacja pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w długim okresie obserwacji oraz w analizie uwzględniającej poszczególne komparatory w porównaniu z kwetiapiną [REDACTED]
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: depresja, wzrost masy ciała, wzrost poziomu transaminaz na korzyść amisulprydu;
  - wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych: halucynacje, hiperprolaktynemia, pobudzenie, zaparcia [REDACTED]

### Analiza ekonomiczna

Porównanie amisulprydu z FGA:

Analiza kosztów- użyteczności dla porównania zastosowania amisulprydu z lekami przeciwpsychotycznymi I generacji w leczeniu schizofrenii została przeprowadzona tylko z perspektywy płatnika poszerzonego (NFZ+pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. Inkrementalne koszty za zyskanie 1 QALY wynoszą [REDACTED] PLN dla porównania amisulprydu z haloperidolem oraz [REDACTED] PLN dla porównania amisulprydu z perazyną. Amisulpryd jest opcją dominującą nad flupentiksolem.

Porównanie amisulprydu z SGA:

W 52-tygodniowym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt terapii amisulprydem wyniósł:

- [REDACTED] PLN w porównaniu do olanzapiny, [REDACTED] PLN w porównaniu do risperidonu, [REDACTED] PLN w porównaniu do kwetiapiny, [REDACTED] PLN w porównaniu do zyprazydonu z perspektywy NFZ;
- [REDACTED] PLN w porównaniu do olanzapiny, [REDACTED] PLN w porównaniu do risperidonu, [REDACTED] PLN w porównaniu do kwetiapiny, [REDACTED] PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;
- [REDACTED] PLN w porównaniu do olanzapiny, [REDACTED] PLN w porównaniu do risperidonu, [REDACTED] PLN w porównaniu do kwetiapiny, [REDACTED] PLN w porównaniu do zyprazydonu z poszerzonej perspektywy płatnika;

### Analiza wpływu na budżet

Łączne wydatki płatnika na leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii wyniosą ok. [REDACTED] zł w roku 2010 i będą systematycznie [REDACTED] zł w roku 2014 według scenariusza podstawowego. W porównaniu do roku 2009 łączne wydatki płatnika na analizowane preparaty wzrosną w przeciągu 5 lat o ok. [REDACTED]. Wydatki płatnika poniesione na finansowanie amisulprydu wyniosą ok. [REDACTED] zł w 2010 roku i [REDACTED] zł w roku 2014. Udział amisulprydu w wydatkach całkowitych na leki będzie wynosił od [REDACTED] w 2010 i [REDACTED] w 2014. W porównaniu do roku 2009 inkrementalne wydatki płatnika na amisulpryd wyniosą od [REDACTED] zł w 2010 do [REDACTED] zł w roku 2014.

Łączne wydatki pacjentów na leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii (w przypadku współpłacenia za leki) wyniosą ok. [REDACTED] zł w roku 2010 i będą nieznacznie wzrastać do [REDACTED] zł w roku 2014 według scenariusza podstawowego. Wydatki pacjentów poniesione na finansowanie amisulprydu (w przypadku współpłacenia za leki) wyniosą ok. [REDACTED] zł w 2010 roku i będą wzrastać do [REDACTED] zł w roku 2014. W stosunku do 2009 roku nastąpi początkowy spadek wydatków pacjentów poniesionych na preparaty stosowane w schizofrenii (w przypadku współpłacenia za leki) o ok. [REDACTED] zł w 2010 roku, następnie wydatki pacjentów wzrosną w stosunku do roku 2009 o ok. [REDACTED] zł w 2014 roku. W przypadku amisulprydu inkrementalne wydatki pacjentów w stosunku do 2009 roku wyniosą od [REDACTED] zł w 2010 do [REDACTED] zł w 2014 roku.

## 8. Załączniki

- AW-1. Pismo MZ znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09 z dnia 01.09.2009 r. zlecające przygotowanie rekomendacji Prezesa.
- AW-2. Pismo MZ znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09 z dnia 21.10.2009r. precyzujące zlecenie Ministra Zdrowia.
- AW-3. Meder J., Schizofrenia- leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza.
- AW-4. Araszkiewicz A. Schizofrenia w Polsce. Biała Księga, maj 2006.
- AW-5. Stanowisko [REDAKTOWANE] r.
- AW-6. Opinia [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] z dnia 20.01.2010 r.
- AW-7. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- AW-8. Opinia [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] z dnia 9.02.2010 r.
- AW-9. Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0005/W/00305/JC z dnia 14.01.2010.
- AW-10. Pismo Narodowego Funduszu Zdrowia znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0234/W/12770/TC z dnia 25.06.2010.
- AW-11. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Standardy farmakoterapii schizofrenii. Psychiatria Polska 2006, tom XL, nr 6, str: 1171-1205.
- AW-12. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowrotkowych II generacji z dnia 25.05.2004 r., Wiadomości Psychiatryczne (tom VII) nr 2/2004.
- AW-13. 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-14. Efficacy and safety of first-generation and second- generation antipsychotic drugs for schizophrenia in adults. An overview of systematic reviews. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Rapport Nr 08-2009.
- AW-15. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, maj 2009 Hiszpania.
- AW-16. NICE, Antenatal and postnatal mental health, The NICE guideline on clinical management and service guidance. 2007
- AW-17. 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-18. 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-19. 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-20. Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005.
- AW-21. International early psychosis association writing group, International clinical practice guidelines for early psychosis. British Journal of Psychiatry (2005), 187 (suppl. 48), s. 120-124.
- AW-22. 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-23. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2003, Schizophrenia Bulletin, 30(2): 193-217, 2004.
- AW-24. 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-25. Pharmaceutical Management Agency, Pharmaceutical Schedule, Nowa Zelandia, Solian 100mg, 200mg, 400mg, czerwiec 2010.

- AW-26. Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia, Solian 100mg, marzec 2004.
- AW-27. Institut national d'assurance maladie- invalidite, Decision du Ministre, Belgia, Solian 200mg, październik 2002, Solian 100mg, maj 2003, Solian 400mg, maj 2003.
- AW-28. Haute Autorite de Sante, Commission de la transparence, Francja, luty 1999 oraz marzec 2002.
- AW-29. Midland Therapeutic Review and Advisory Committee, Amisulpride (Solian), an atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia, Listopad 1998.
- AW-30. Department of Health and Ageing, Australia, www.pbs.gov.au
- AW-31. Erstattungskodex, Austria.
- AW-32. Czechy, www.sukl.cz
- AW-33. ██████████ Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna amisulprydu względem opcjonalnych sposobów postępowania w terapii ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi i/lub negatywnymi, w tym także schizofrenii z przewagą objawów negatywnych. ██████████ czerwiec 2010.
- AW-34. Brief Psychiatric Rating Scale.
- AW-35. Clinical Global Impression (CGI), Reproduced from Guy W. editor. ECDEU Assessment Manual for Psychofarmacology. 1976. Rockville, MD, U.S. Department of Health Education and Welfare.
- AW-36. Micallef J., et al., Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression, Marzec-Kwiecień 2006.
- AW-37. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, www.cnsforum.com.
- AW-38. Skala Bech Rafaelsen Melancholia
- AW-39. Burakhardt C., Instructions for scoring the quality of life scale.
- AW-40. Kallert T.W, et al., Are day hospitals effective for acutely ill psychiatric patients? A European multicenter randomized controlled trial. The Journal of Clinical Psychiatry, 2007; 68: 278-287.
- AW-41. Skala Functional Status Questionnaire.
- AW-42. Lapshin O., et al., How do Psychiatric Patients Perceive the Side Effects of Their Medications.
- AW-43. Zalecenia Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Psychiatrii Prof. dr hab med. Marka Jaremy w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. z dnia 07 listopada 2008, aktualizacja: 27 styczeń 2009.
- 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. Diabetes and antipsychotic drugs. Medsafe, New Zealand Medicines and Medical devices safety authority. Proietto J., et al. Reprinted from Australian Prescriber 2004; 27(5): 118-119. Listopad 2004.
- AW-46. ██████████ Analiza ekonomiczna dla porównania amisulprydu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w terapii schizofrenii. ██████████ czerwiec 2010.
- AW-47. Ocena zgodności z wytycznymi AOTM.
- AW-48. Pismo firmy Sanofi Aventis z dnia 6.08.2010 roku przekazujące aktualizację analizy wpływu na budżet.
- AW-49. ██████████ Analiza wpływu na budżet płatnika amisulprydu w leczeniu schizofrenii. ██████████ sierpień 2010.