



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 79/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych  
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania,  
lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Solian  
– amisulpridum wskazanie: schizofrenia”**

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

**Uzasadnienie stanowiska**

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

**Tryb przygotowania stanowiska**

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

**Problem zdrowotny**

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

**Obecna standardowa terapia**

Standardy leczenia wskazują, że w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii leczeniem z wyboru powinien być lek przeciwpsychotyczny II generacji: risperidon, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd, zyprazydon, aripiprazol, ze względu na skuteczność porównywalną z lekami klasycznymi i lepszą



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

### **Proponowana terapia**

Amisulpryd jest lekiem przeciwpsychotycznym, który 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.<sup>3</sup>

Amisulpryd zarejestrowany jest w leczeniu ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) lub objawami negatywnymi (takimi jak stępienie uczuć, wycofanie emocjonalne i socjalne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych. Oceniany wniosek dotyczył stosowania amisulprydu w leczeniu schizofrenii.<sup>3,4</sup>

W ostrych zaburzeniach psychotycznych, amisulpryd stosuje się doustnie w dawce 400 do 800 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 1200 mg na dobę. 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.<sup>3</sup>

Amisulpryd jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.<sup>4</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT porównujących amisulpryd do placebo, neuroleptyków klasycznych (haloperidol i flupentiksol) oraz neuroleptyków II generacji (olanzapina, risperidon, kwetiapina i zyprazydon). Włączone RCT trwały 12-52tyg., charakteryzowały się zróżnicowaną wiarygodnością, a skuteczność leczenia badano za pomocą ogólnie przyjętych w psychiatrii skal nasilenia objawów schizofrenii lub ogólnego stanu pacjenta (m.in. PANSS, MMSE, CGI) oraz kwestionariuszy mierzących jakość życia (QLS, MANSA). Wyniki przeglądu systematycznego poparto wynikami doniesień wtórnych opublikowanych w literaturze. Większość wyników badań przedstawiono jako zmiany punktacji w odpowiedniej skali, bez podania klinicznej istotności takich zmian.

W porównaniu do placebo, w grupie pacjentów leczonej amisulprydem m.in. istotnie częściej obserwowano dużą lub bardzo dużą poprawę w skali CGI – RB 2,43 (95% CI: 1,72; 3,43) NNT 4, oraz istotnie lepszy ogólny stan psychiczny chorych oraz lepszą kontrolę objawów negatywnych.<sup>4</sup>

W porównaniu do neuroleptyków klasycznych, w grupie pacjentów leczonej amisulprzydem m.in. istotnie częściej obserwowano dużą lub bardzo dużą poprawę w skali CGI – RB 1,35 (95% CI: 1,19; 1,53) NNT 7, istotnie lepszy ogólny stan psychiczny chorych, lepszą kontrolę objawów pozytywnych i negatywnych oraz lepszą jakość życia pacjentów. <sup>4</sup>

W porównaniu do neuroleptyków II generacji, brak jest jednoznacznych dowodów na klinicznie istotną przewagę amisulprzydu nad lekami z tej grupy – wyniki większości porównań były nieistotne statystycznie. <sup>4</sup>

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

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL, stosowanie amisulprzydu wiąże się z częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: bezsenność, niepokój, pobudzenie, objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia (mlekotok, zatrzymanie miesiączki, ginekomastia, obrzmienie piersi, zmniejszenie libido, impotencja, oziębłość płciowa). <sup>3</sup>

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. <sup>3</sup>

Na podstawie badań RCT, w porównaniu do neuroleptyków klasycznych, amisulpryd rzadziej powodował działania niepożądane w ogóle, w tym depresję, drżenie, dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm ale częściej powodował zaburzenia masy ciała oraz hiperprolaktynemię. <sup>4</sup>

Na podstawie badań RCT, w porównaniu do neuroleptyków II generacji, nie wykazano różnicy w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ale amisulpryd rzadziej powodował depresję, wzrost masy ciała, wzrost poziomu transaminaz jednocześnie częściej powodując halucynacje, hiperprolaktynemię, pobudzenie, zaparcia. <sup>4</sup>

W badaniach obserwacyjnych i opiniach ekspertów wielokrotnie podnoszono problem hiperprolaktynemii związanej z leczeniem amisulprzydem. <sup>4,5</sup>

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

Analiza ekonomiczna, w postaci analizy kosztów-użyteczności stosowania amisulprzydu w porównaniu do neuroleptyków klasycznych oraz analizy minimalizacji kosztów w porównaniu do neuroleptyków II generacji, została przeprowadzona w horyzoncie jednego roku. W porównaniu do haloperidolu uzyskano ICUR 1 079,31 złotych/QALY, w porównaniu do perazyiny uzyskano ICUR 31 809,81 złotych/QALY natomiast schemat z zastosowaniem flupentiksolu został zdominowany przez amisulpryd. W porównaniu do neuroleptyków II generacji, roczna terapia amisulprzydem była droższa od terapii olanazapiną, risperidonem i kwetiapiną, odpowiednio o ■■■zł, ■■■zł i ■■■zł ale tańsza od terapii zyprazydonem o ■■■zł. Autorzy analizy wskazywali na duży stopień niepewności wyników analizy. <sup>4</sup>

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w formie prognozy łącznych wydatków płatnika publicznego na leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii w latach 2010-2014. Wydatki mają wynieść ok. 597,21mln złotych w roku 2010 i będą systematycznie wzrastać

do 828,20mln złotych w roku 2014. Wydatki płatnika poniesione na finansowanie amisulprydu mają wynieść ok. 27,61 mln zł w 2010 roku i będą wzrastać do 35,42 mln zł w roku 2014, co oznacza, że udział amisulprydu w wydatkach całkowitych na leki będzie wynosił od 4,62% w 2010 do 4,28% w 2014 roku. Przedstawiona analiza wrażliwości była szczątkowa.<sup>4</sup>

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

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

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

#### **Piśmiennictwo:**

1. Meder J., Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza.
2. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Standardy farmakoterapii schizofrenii. Psychiatria Polska 2006, tom XL, nr 6, str: 1171-1205.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Solian
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. 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.