



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 2/2011 z dnia 17 stycznia 2011r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Olzin® (olanzapina)
w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii
oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej
dwubiegunowej, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa, że do wniosku o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Olzin® (olanzapine) we wskazaniach:

- leczenie średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii,
- zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej,

ma zastosowanie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Radzie nie przedstawiono nowych, istotnych informacji na temat stosowania olanzapiny w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, wobec czego Rada uznała, że do niniejszego wniosku ma zastosowanie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r o następującej treści: Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku olanzapiny (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń, zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Olzin (olanzapina) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. Ocena raportu ws. oceny leku. Warszawa, styczeń 2011” nr AOTM-OT-0434.



Problem zdrowotny

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe (ChAD), oznaczane kodem F.31 w klasyfikacji ICD-10, obejmują grupę nawracających zaburzeń afektywnych, w których przebiegu występują przeciwstawne zaburzenia nastroju i aktywności: zespoły depresyjne i maniakalne (zaburzenia dwubiegunowe typ I) lub zespoły depresyjne i stany hipomanii (zaburzenia dwubiegunowe typ II).¹

Zaburzenia afektywne są schorzeniami nawracającymi. U ponad 90% chorych po pierwszym epizodzie pojawiają się następne (u połowy w okresie 2 lat od zachorowania pojawia się drugi epizod). Jedynie u 7-10% nawroty nie występują. Około 40% chorych wykazuje przebieg remitujący z długimi okresami remisji, ok. 10%- przebieg chroniczny, u 15 – 20% występuje przebieg naprzemienny, bez okresów remisji. Gdy liczba nawrotów w okresie jednego roku wynosi 4 lub więcej, zaburzenie określa się jako rapid cycling.¹

Występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej oceniane jest na ok. 0,4-1,5% (typ I – 0,7-1,0%; typ II – ok. 0,5%). Schorzenie dotyczy głównie ludzi młodych: początek choroby w większości przypadków ma miejsce między 20. a 30. rokiem życia a u ok. 1/3 chorych, poniżej 20 r.ż.¹

Obecna standardowa terapia

W leczeniu manii stosuje się leki z grupy stabilizatorów nastroju pochodne kwasu walproinowego oraz neuroleptyki, głównie atypowe.²

Podstawą profilaktyki nawrotów ChAD są leki stabilizujące nastrój (normotymiki) będące pochodnymi kwasu walproinowego lub sole litu. W razie braku ich skuteczności, można stosować neuroleptyki atypowe, m.in. risperidon i kwetiapinę.²

Proponowana terapia

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastrój, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych. W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, cholinergicznych muskarynowych M₁₋₅, histaminowych H₁ oraz receptorów α ₁-adrenergicznych. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznego układu mezolimbicznego, mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu zaangażowane w czynności motoryczne.³

Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii. Olanzapina jest skuteczna w długoterminowym leczeniu podtrzymującym pacjentów, u których stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii. Ponadto, olanzapina jest wskazana w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom ChAD. Oceniany wniosek dotyczył stosowania olanzapiny w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom ChAD.^{3,4}

W manii, olanzapinę stosuje się w dawce początkowej 15mg na dobę w monoterapii lub 10mg na dobę w terapii skojarzonej. W zapobieganiu nawrotom ChAD, zalecana dawka początkowa wynosi 10mg na dobę. Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania

nawrotom ChAD, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie do 20mg/dobę.³

Olanzapina, w postaci preparatu Zoladex®, była już oceniana przez Radę w podobnym wskazaniu i uzyskała pozytywną rekomendację do finansowania ze środków publicznych.⁵

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała przegląd systematyczny badań RCT porównujących olanzapinę do litu, kwasu walproinowego oraz risperidonu. Przedstawiono również porównanie pośrednie do kwetiapiny. Badania włączone do przeglądu charakteryzowały się zróżnicowanym czasem obserwacji oraz wiarygodnością. Wyniki wyrażono jako zmiany punktacji skal powszechnie stosowanych w psychiatrii (m.in.: YMRS, CGI, BPRS), bez podania istotności klinicznej obserwowanych różnic. Wyniki analizy poparto danymi z literatury światowej.

W porównaniu do litu i kwasu walproinowego, nie przedstawiono danych jednoznacznie wskazujących na przewagę olanzapiny w leczeniu manii oraz występowaniu nawrotów ChAD.⁴

W porównaniu do risperidonu, nie wykazano istotnej klinicznie różnicy w leczeniu manii lub epizodów mieszanych ChAD oraz w jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem SF-12.⁴

W porównaniu pośrednim do kwetiapiny, nie wykazano statystycznie istotnych różnic w leczeniu epizodów manii.⁴

Przedstawione dowody wtórne wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie leczonej olanzapiną w porównaniu do placebo – RR 0,58 (95% CI: 0,49-0,69).⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego Olzin® podaje, że stosowanie olanzapiny wiąże się z bardzo częstym występowaniem następujących działań niepożądanych: zwiększenie masy ciała, senność, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu.³

Przedstawione dowody naukowe, w postaci badań RCT, obserwacyjnych, doniesień wtórnych raportów bezpieczeństwa agencji regulatorowych i monitorujących bezpieczeństwo stosowania leków wskazują na zwiększone ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (podobne do innych neuroleptyków II generacji), zwiększenia masy ciała, występowania zaburzeń psychicznych (przede wszystkim senności) wśród pacjentów stosujących olanzapinę w leczeniu ChAD lub schizofrenii. Olanzapina natomiast rzadziej niż komparatory powodowała objawy pozapiramidowe.^{3,4,5}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w postaci analizy kosztów-użyteczności stosowania w ChAD olanzapiny zamiast litu lub kwasu walproinowego oraz analizy minimalizacji kosztów stosowania olanzapiny zamiast risperidonu lub kwetiapiny. W przypadku litu, w horyzoncie 36 lat, z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, stosowanie olanzapiny wiązało się z ICUR ok. 60,5 tys. złotych/QALY, natomiast w przypadku kwasu walproinowego – ICUR ok. 117 tys. złotych/QALY. Wynik analizy był zależny głównie od skuteczności schematów leczenia oraz dawkowania leków. W porównaniu do risperidonu i kwetiapiny, stosowanie olanzapiny, w horyzoncie 3 miesięcy, z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, generowało

oszczędności – odpowiednio ok. ■ i ■ złotych. Wynik analizy był zależny głównie od dawkowania oraz cen komparatorów.⁴

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie leku Olzin® na zasadach zaproponowanych przez Producenta, zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 8,7; 9,2 i 9,6 mln złotych w trzech kolejnych latach refundacji. Analiza brała pod uwagę następujące leki stosowane w ChAD: lit, kwas walproinowy, olanzapina, risperidon, kwetiapina a na jej wynik wpływała przede wszystkim wielkość populacji docelowej pacjentów.⁴

NICE, SMC, PBAC i HAS rekomendują finansowanie ze środków publicznych olanzapiny w leczeniu ChAD.^{6, 7, 8, 9, 10}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna zajęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo:

1. Puzyński S., „Depresje i zaburzenia afektywne”, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2009
2. Rybakowski J., et al., „Standardy leczenia chorób afektywnych”, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2007;23:7-61.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olzin
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, jako świadczenia gwarantowanego
6. National Institute for Health and Clinical Excellence, The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care, July 2006
7. Scottish Medicines Consortium Olanzapine (Zyprexa) Eli Lilly and Company Ltd (No. 98/04)
8. Scottish Medicines Consortium Olanzapine (Zyprexa) Eli Lilly and Co Ltd (No. 44/03)
9. PBAC March 2010 Olanzapine (as benzoate), tablet, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg Olanzapine Genericealth®
10. Haute Autorite de Sante, Commission de la transparence, Zyprexa Velotab 5 mg, Zyprexa Velotab 10 mg, Francja, Marzec 2006.