



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 8/2011 z dnia 21 lutego 2011r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia
gwarantowanego leku Ketilept® (quetiapinum)
we wskazaniu: leczenie umiarkowanych lub ciężkich epizodów
manii związanych z chorobą dwubiegunową**

Rada Konsultacyjna uważa, że do wniosku o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Ketilept (quetiapinum) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową ma zastosowanie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 25/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku kwetiapina (Ketilept®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, jako świadczenia gwarantowanego o treści:

„Rada Konsultacyjna uznaje, że w odniesieniu do zasadności zakwalifikowania leku kwetiapina (Ketilept®) w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową jako świadczenia gwarantowanego, ma zastosowanie stanowisko nr 16/9/25/2009 podjęte przez Radę w dniu 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania kwetiapiny (Seroquel®) w leczeniu objawów maniakałnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.”,

pod warunkiem obniżenia ceny Ketileptu do najtańszego leku w tej grupie.

Uzasadnienie stanowiska

Ketilept® jest lekiem generycznym i był już oceniany przez Radę 26 kwietnia 2010 r. Wcześniej Rada oceniała oryginalny preparat kwetiapiny. Obecnie Radzie nie przedstawiono żadnych nowych danych, w związku z czym brak podstaw do zmiany poprzednio wydanego stanowiska (25/10/2010). Rada uważa, że wprowadzanie do finansowania nowego produktu generycznego, zarejestrowanego na podstawie wykazania biorównoważności, powinno się wiązać z ustaleniem jego ceny nie wyższej niż ceny dotychczas finansowanych produktów z odpowiedniej grupy.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „KETILEPT® [quetiapinum] w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych



z chorobą dwubiegunową. Ocena raportu ws. oceny leku. Warszawa, luty 2011” Raport Nr: AOTM-OT-0439.

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*. Nawroty depresji wiążą się z dużym ryzykiem samobójstwa (przyczyna zgonu 15-25% chorych z tym rozpoznaniem), które jest ponad 50 razy większe niż w populacji ogólnej.¹

Występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej oceniane jest na ok. 0,4-1,5% (typ I – 0,7-1,0%, typ II – ok. 0,5%).¹

Obecna standardowa terapia

W leczeniu manii stosuje się leki z grupy stabilizatorów nastroju (walproinian) 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. kwetiapinę.²

U pacjentów z ChAD istnieje konieczność ostrożnego podawania leków przeciwdepresyjnych ze względu na ryzyko zmiany fazy i indukcji manii bądź hipomanii, zwłaszcza w przypadku stosowania typowych leków przeciwdepresyjnych.²

Proponowana terapia

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, oddziałującym na szerokie spektrum receptorów. Kwetiapina wykazuje większe powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT₂) w mózgu niż do receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Kwetiapina wykazuje duże powinowactwo do receptora histaminowego (H₁) i adrenergicznego alfa₁ oraz mniejsze do receptora adrenergicznego alfa₂. Praktycznie nie ma powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych i muskarynowych.³

Produkt leczniczy Ketilept® jest zarejestrowany w leczeniu schizofrenii oraz w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową;³ rozpatrywany wniosek dotyczył leczenia ChAD.

Kwetiapina podawana jest doustnie w postaci tabletek. Dawka inicjująca to 100 mg, następnie zwiększana o 100-200 mg dziennie, do dawki docelowej 400-800 mg, w zależności od efektywności klinicznej i tolerancji leczenia.³

Efektywność kliniczna

W badaniach dotyczących leczenia manii, we wszystkich ocenianych skalach kwetiapina wykazała statystycznie istotną poprawę wyników w porównaniu do placebo, a także mniejsze ryzyko niepowodzenia leczenia oceniane za pomocą skali Younga (YMRS). Wyniki zostały potwierdzone w przeprowadzonej metaanalizie.⁴

Także w przypadku badań dotyczących leczenia depresji wykazano, że kwetiapina znamienne zmniejsza nasilenie objawów depresji w porównaniu do placebo.⁴

Z włączonych do analizy efektywności klinicznej badań wynika także, że prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu ChAD jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie kwetiapiny w porównaniu do grupy placebo. W badaniach, w których kwetiapina stosowana była w politerapii wykazano, że ryzyko braku odpowiedzi na leczenie jest statystycznie istotnie mniejsze w przypadku stosowania kwetiapiny w porównaniu do grupy kontrolnej.⁴

Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami analiz innych rekomendowanych wcześniej preparatów kwetiapiny.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wymienianymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ketilept® były: senność (17,5%), zawroty głowy (10%), zaparcia (9%), niedociśnienie ortostatyczne (7%), suchość błon śluzowych jamy ustnej (7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (6%).³

Analiza bezpieczeństwa potwierdzała wyższe ryzyko wystąpienia wymienionych działań niepożądanych kwetiapiny w porównaniu do placebo, ale jednocześnie nie wskazywała na zwiększenie się ogólnego ryzyka działań niepożądanych w przypadku stosowania terapii skojarzonych z walproinianami lub litem. Obserwacja ta nie dotyczyła ryzyka istotnego wzrostu masy ciała $\geq 7\%$, które było wyższe w grupie leczonej kwetiapiną – RR 3,34 (95%CI: 2,02-5,52), ani ryzyka bezsenności, które w grupie kwetiapiny było niższe – RR 0,39 (CI 95%: 0,28-0,54).⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o wprowadzenie preparatu Ketilept® do wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych ze względu na choroby przewlekłe: choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe. Wnioskowany poziom odpłatności – ryczałt. W opracowaniu przyjęto, że limit refundacji będzie ustalony dla każdego z preparatów Ketilept® osobno, co oznacza, że będzie on na poziomie ceny detalicznej brutto. Ze względu na brak wpływu ocenianej technologii na przeżywalność pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- porównanie stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z litem lub preparatem divalproex w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej w odniesieniu do placebo w skojarzeniu z litem/preparatem divalproex: różnica w QALY na korzyść kwetiapiny: 0,132; ICUR: 21 795 złotych/QALY,

- porównanie stosowania kwetiapiny w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej w odniesieniu do placebo: różnica w QALY na korzyść kwetiapiny: 0,142; ICUR: 20 081 złotych/QALY.

Całkowity wpływ na budżet związany z wpisaniem Ketileptu® w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej do wykazu refundowanych produktów leczniczych wydawanych ze względu na choroby przewlekłe został oszacowany na ok. 50 tys. (od 16 tys. do 101 tys.) PLN w pierwszym roku refundacji do ok. 200 tys. (od 62 tys. do 399 tys.) PLN w piątym roku refundacji. ⁴ Są to liczby zdecydowanie niższe niż wyniki analiz innych rekomendowanych wcześniej produktów leczniczych kwetiapiny.

Brytyjski NICE rekomenduje stosowanie kwetiapiny w leczeniu manii w przebiegu ChAD. ⁵ Szkockie SMC, w stanowisku dotyczącym produktu leczniczego Seroquel®, rekomenduje finansowanie kwetiapiny w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym epizodów manii. ⁶

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

Dodatkowe uwagi Rady

Rada Konsultacyjna uważa, że w przypadku wnioskowania o finansowanie ze środków publicznych produktów generycznych istotną częścią analiz HTA powinna być ocena bezpieczeństwa oparta na danych dotyczących ocenianego produktu (a nie leku oryginalnego), np. pochodzących z PSUR.

Piśmiennictwo:

1. Pużyński 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 Ketilept
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. NICE CG 38. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. July 2006
6. Scottish Medicines Consortium, Quetiapine (Seroquel), No. 104/04 July 2004