



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rispolept Consta® (risperidonum)
w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu
objawów psychotycznych podczas terapii
neuroleptykami w wyniku udokumentowanego,
uporczywego braku współpracy chorego
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0252

Warszawa, wrzesień 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDAKTOWANE] oraz pracownik Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń, Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej: [REDAKTOWANE].

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione. Wszyscy eksperci przedstawili Deklarację Konfliktu Interesów.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów:

[REDAKTOWANE]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zastosowane skróty:

BPI - (ang. Brief Pain Inventory) –kwestionariusz zaprojektowany, aby zbierać informacje na temat nasilenia bólu

CGI - narzędzie do oceny nasilenia objawów oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (ang. Clinical Global Impression); CGI-S - (ang. Clinical Global Impression – Severity); CGI-I - (ang. Clinical Global Impression – Improvement)

DAI30 - Kwestionariusz Postawy Wobec Leku (ang. Drug Attitude Inventory)

ESRS - Skala Oceny Objawów Pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal Symptom Rating Scale)

GAF - (ang. Global Assessment of Functioning Scale) narzędzie uwzględniające psychologiczne, społeczne i zawodowe funkcjonowanie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi

OLAI – olanzapina o przedłużonym uwalnianiu

PANSS - (ang. The Positive and Negative Syndrome Scale) narzędzie służące do oceny objawów pozytywnych (PANSS-P), negatywnych (PANSS-N) oraz ogólnych (PANSS-G), występujących w schizofrenii.

PLA - placebo

RLAI – risperidon o przedłużonym uwalnianiu

RISPC – Rispolept Consta

SF-36 - Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (SF-36 Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire).

UKU - (The Udvalg for Kliniske Undersøgelser) Side Effect Rating Scale – skala oceniająca wpływ działań niepożądanych na codzienne funkcjonowanie pacjentów

VAS - Wizualna skala analogowa (VAS, ang. Visual Analogue Scale)

ZUKLO - zuklopentyksol

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	11
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	15
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1.	Interwencje	15
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	15
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	15
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	16
2.3.2.	Komparatory	17
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	18
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	18
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
3.	Opinie ekspertów	20
3.1.	Opinie ekspertów	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1.	Rekomendacje kliniczne	22
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	27
5.	Finansowanie ze środków publicznych	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	29
6.	Wskazanie dowodów naukowych	30
6.1.	Analiza kliniczna	30
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	30
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	33
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	34

6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	34
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	34
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	41
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	44
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	44
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	47
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	52
6.2.1.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	52
6.2.2.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	53
6.2.2.1.	Informacje z raportu	53
6.2.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	55
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	56
6.3.1.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	56
6.3.2.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	57
6.3.2.1.	Informacje z raportu	57
6.3.2.2.	Informacje z innych źródeł	59
6.3.3.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	61
7.	Podsumowanie.....	62
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	62
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	62
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	62
8.	Piśmiennictwo i załączniki	67

1. Podstawowe informacje o wniosku

	02.09.2009 MZ-PLE-460-8365-61/GB/09
Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	23.10.2009 MZ-PLE-460-8365-93/GB/09
	01.02.2010 MZ-PLE-460-8365-192/GB/10
Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)	Nie dotyczy

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta (risperidonum).

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 wyspospecjalistycznych
- 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

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Wnioskowana technologia medyczna:

risperidonum (Risplept Consta®)

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

Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Janssen-Cilag Polska Sp z o.o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów (leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu, w postaci roztworów do wstrzyknięć oraz risperidonu w postaci doustnej):

1. Olanzapina o przedłużonym uwalnianiu:
 - a) ZypAdhera / ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA
2. Haloperidol o przedłużonym uwalnianiu:
 - a) Decaldol / WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
 - b) Haloperidol Decanoat / GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
3. Flupentiksol o przedłużonym uwalnianiu:
 - a) Fluaxol Depot / H.LUNDBECK A/S, DANIA
4. Zuclopenthixolum o przedłużonym uwalnianiu:
 - a) Clopixon Depot / H.LUNDBECK A/S, DANIA
5. Perfenazyna o przedłużonym uwalnianiu:
 - b) Trilafon enanthate / SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA
6. Risperidon w postaci doustnej
 - a) Apo-Risperid / APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
 - b) Disaperid / ŁÓDZKIE PRZED.FARM. POLON SP. Z O.O., POLSKA
 - c) Doresol 1, Doresol 2, Doresol 3, Doresol 4, Doresol 6 / JELFA S.A. P.F., POLSKA
 - d) Galperinon / FSP GALENA, POLSKA
 - e) Lioxam / GRUNENTHAL POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
 - f) Mepharis 1, 2,3 ,4 / MEPHA LDA, PORTUGALIA
 - g) Mepharis S / NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
 - h) Nodir / POLFARMEX S.A., POLSKA
 - i) Orizon / ORION CORPORATION, FINLANDIA
 - j) Ranperidon /RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
 - k) Ridonex / GEDEON RICHTER PLC., WĘGRY
 - l) Rileptid 1, Rileptid 2, Rileptid 3, Rileptid 4 / EGIS PHARMACEUTICALS LTD., WĘGRY
 - m) Rinter / INGERS INDUSTRIAL SOLUTIONS S.R.O., CZECHY/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
 - n) Risnia -1, Risnia -2, Risnia -3, Risnia -4 / CIPLA LTD., INDIE
 - o) Rispen 1, 2, 3, 4 / ZENTIVA A.S. PRAHA, CZECHY
 - p) Risperat / SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - q) Risperatio 1, 2, 3, 4 / RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
 - r) Risperatio Oro / NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
 - s) Risperidon AURUS (Rispefar) / QUISISANA PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
 - t) Risperidon Medochemie / MEDOCHEMIE LTD, CYPR
 - u) Risperidon Specifar / SPECIFAR PHARMACEUTICALS S.A., GRECJA
 - v) Risperidon TAD / TAD PHARMA GMBH, NIEMCY
 - w) Risperidon Vipharm / VIPHARM S.A., POLSKA
 - x) Risperidone -1A / 1 A PHARMA GMBH, NIEMCY
 - y) Risperidone BMM Pharma / LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O. , POLSKA
 - z) Risperidone Hexal 0,25, Risperidone Hexal 6 / HEXAL AG, NIEMCY
 - aa) Risperidone-Arrow 1, 2, 3, 4, 6 /ARROW GENERICS LIMITED, WIELKA BRYTANIA
 - bb) Risperiwin / WINTHROP MEDICAMENTS, FRANCJA
 - cc) Risperon / LEK-AM SP. Z O.O. P.F., POLSKA
 - dd) Rispimed / REGIOMEDICA GMBH, NIEMCY
 - ee) Risprofren / BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
 - ff) Rispolept Quicklet / JANSSEN FARMACEUTICI S.P.A, WŁOCHY; JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELGIA
 - gg) Rispolux / SANDOZ GMBH, AUSTRIA
 - hh) Risset 1, 2, 3, 4 / PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA; FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
 - ii) Ryspolit / ZAKŁADY FARM. "POLPHARMA" S.A., POLSKA
 - jj) Speridan / ACTAVIS HF., ISLANDIA
 - kk) Stadarisp / STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
 - ll) Symperid / SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
 - mm) Torendo, Torendo Q-Tab / NORPHARM REGULATORY SERVICES LIMITED, IRLANDIA
 - nn) Torendo Q-Tab /KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
 - oo) Zipetid / ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA

Źródło: Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia

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 – leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta (risperidonum), na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-61/GB/09), z dnia 21 października 2009r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-93/GB/09) oraz z dnia 27 stycznia 2010r. (pismo znak: MZ-PL-460-8365-192/GB/10). Historia zlecenia została opisana w pkt. 2.3.1.5. AW-1, 2, 3

We wrześniu 2010 roku Rada Konsultacyjna AOTM wydała stanowisko w sprawie finansowania preparatu ZypAdhera (olanzapina) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Ponadto Rada Konsultacyjna wydała dotychczas szereg stanowisk dotyczących leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii. Szczegółowe informacje odnośnie tych stanowisk umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących leków przeciwpsychotycznych we wskazaniu schizofrenia (<http://aotm.gov.pl/>).

Data i nr stanowiska / rekomendacji	Preparat	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko nr 81/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.	aripirazolum (Abilify®)	RK uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify – aripirazolum – wskazanie: schizofrenia”. Aripirazolum jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale niewyróżniającym 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.
Stanowisko nr 80/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.	sertindol (Serdolect®)	RK uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”. Sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.
Stanowisko nr 79/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.	amisulpridum (Solian®)	RK uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian – amisulpridum wskazanie: schizofrenia”. Amisulprid 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.

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Stanowisko nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.	olanzapina (ZypAdhera®)	RK uznała za zasadne zakwalifikowanie leku ZypAdhera (olanzapina) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych 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 2010r.	zyprazydon (Zeldox)	RK uznała za zasadne usunięcie 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 odstępek QT.
Stanowisko nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009r.	paliperidon (Invega®)	RK rekomenduje finansowanie 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 rekomenduje finansowanie 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 przesadzają 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 (Ketrelem®)	RK nie rekomenduje finansowania ze 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 nie rekomenduje finansowania 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.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.1. Problem zdrowotny

Schizofrenia (kod ICD-10: F20) 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 splotym 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 psychiatrycznej, 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.

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 psychiatrycznych, 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.

Schizofrenia charakteryzuje się 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.

Współpraca pacjenta z lekarzem (ang. *compliance, adherence*) definiowana jest jako stopień, w którym zachowanie pacjenta jest zgodne z medycznym lub zdrowotnym zaleceniem lekarza. Stopień współpracy pacjenta z lekarzem jest trudny w ocenie, ponieważ zdolność lekarza do identyfikacji pacjentów, którzy nie przyjmują zalecanych leków jest ograniczona. Wśród metod oceny stopnia stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza wymienia się: raportowanie samego pacjenta lub członka rodziny, zliczanie tabletek lub przedłużonych recept, określanie stężenia leku w ślinie, moczu, lub we krwi. Niemniej jednak, stopień zgodności różnego typu pomiarów rzadko bywa wysoki.

Przyczynami braku współpracy pacjenta mogą być: (i) brak wglądu pacjenta w chorobę, (ii) osłabienie poznawcze, (iii) negatywna ocena i nastawienie do leczenia spowodowane złą tolerancją leczenia i występowaniem działań niepożądanych, (iv) przywiązywanie niewielkiej wagi do leczenia, które może rozpocząć się już w momencie, kiedy pacjent stacza wewnętrzną walkę z występującymi u siebie objawami, (v) zaprzeczenie występowaniu objawów psychiatrycznych - w takim przypadku niechętny stosunek do leczenia może wynikać z faktu, iż pacjent nie widzi potrzeby leczenia tak jak nie widzi objawów choroby; (vi) nadużycie alkoholu lub narkotyków.

Brak współpracy pacjenta w leczeniu prowadzi do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego. AW-4-7

Leczenie

W przypadku braku współpracy pacjenta głównym zadaniem jest wybór optymalnego leku dla danego pacjenta. Lek dobrany pod względem skuteczności, tolerancji, wygody stosowania i akceptowany przez pacjenta jest podstawą skutecznej terapii. Bardzo ważny jest wybór leku, który w najmniejszym stopniu ogranicza funkcjonowanie życiowe pacjenta pod względem stylu życia, kosztów leczenia, diety, widocznych, uciążliwych działań niepożądanych. W przypadku pacjentów, u których występuje problem z przestrzeganiem zaleconego schematu dawkowania, dużą korzyścią dla pacjenta będzie dążenie do maksymalnego jego uproszczenia. Jeszcze lepsze efekty w monitorowaniu przyjmowania leków uzyskuje się, stosując lek w iniekcjach o przedłużonym działaniu. Nowoczesne technologie wytwarzania leków w postaci tabletek OROS (doustny system dostarczania substancji czynnej z osmotycznie kontrolowanym uwalnianiem) zapewniają z kolei ściśle kontrolowane uwalnianie substancji czynnej, brak występowania większych wahań stężenia leku w organizmie i praktycznie wyeliminowanie wielu objawów niepożądanych, co skutkuje poprawą tolerancji i akceptacji leku przez pacjenta. AW-8

Epidemiologia

Schizofrenia 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. AW-4, 5

Szacuje się, że 40–50% pacjentów ze schizofrenią nie współpracuje z lekarzem. AW-8

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego			
przedwczesny zgon	x	x	x
niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x	x
niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	x	x	x
przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x	x
obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	x	x	x

Uzasadnienie

██████████: „Wszystkie ww. możliwości mogą być skutkiem braku współpracy chorych na schizofrenię w leczeniu przeciwpsychicznym, co powoduje nawroty choroby, wynikające z objawów psychiatrycznych ryzyko samobójstwa (przedwczesnego zgonu), niezdolności do samodzielnej egzystencji oraz pracy lub nauki, wystąpienie cierpienia, hospitalizacji, wyraźnego obniżenia jakości życia”. AW-9

██████████: Nieleczona schizofrenia wpływa na rozwijanie się zespołu metabolicznego, który prowadzi do skrócenia życia. Zastosowanie leczenia o wysokiej skuteczności, bezpieczeństwie i tolerancji poprawia jakość życia chorych, zwiększa ich samodzielność, ułatwia odzyskanie zdolności do pracy, zmniejsza cierpienie, redukuje znacząco częstotliwość hospitalizacji.” AW-10

██████████: „Schizofrenia jest jedną z najcięższych chorób psychicznych, ma przebieg przewlekły i prowadzi do znacznego upośledzenia stanu zdrowia i funkcjonowania społecznego. Systematyczne, wieloletnie (niekiedy do końca życia) przyjmowanie leków neuroleptycznych pozwala na istotną poprawę stanu zdrowia i funkcjonowania społecznego chorych. Współpraca chorego z lekarzem prowadzącym ma w tym względzie kluczowe znaczenie”. AW-56

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Rispolept Consta (risperidonum): Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX08.

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotoninergicznych 5-HT₂ i dopaminergicznych D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α₂-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznych. Choć rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotoninergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Dawkowanie

Dorośli

Dawka początkowa: Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co 2 tyg. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę rysperydonu doustnie, przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć następujący schemat przestawiania: pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniejszą doustnego rysperydonu podawanego doustnie powinni otrzymywać 25 mg produktu, natomiast u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami należy rozważyć większą dawkę produktu – 37,5 mg.

U pacjentów nie przyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie, należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia rysperydonem doustnie przed wyborem początkowej dawki domięśniowej. Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg produktu co dwa tygodnie. U pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć większą dawkę – 37,5 mg.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu. Rispolept Consta nie powinien być stosowany w zaostrzeniach schizofrenii bez zapewnienia wystarczająco skutecznej terapii doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta.

Dawka podtrzymująca: Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. Dla niektórych pacjentów może być korzystne podanie większej dawki (37,5 lub 50 mg). Dawek nie należy zwiększać częściej, niż raz na 4 tygodnie. Wyników zwiększenia dawki należy oczekiwać najwcześniej po trzech tygodniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści po podaniu dawki 75 mg. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg podawanych co dwa tygodnie.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie. U pacjentów nie przyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie zalecana dawka wynosi 25 mg produktu Rispolept Consta co dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę doustnego rysperydonu przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć następujący schemat przestawiania: Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniej doustnego rysperydonu powinni otrzymywać 25 mg produktu Rispolept Consta, natomiast u pacjentów leczonych wyższymi doustnymi dawkami należy rozważyć wyższą dawkę produktu Rispolept Consta – 37,5 mg. Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu. Dane kliniczne dotyczące zastosowania produktu Rispolept Consta u osób w podeszłym wieku są niewystarczające. Produkt Rispolept Consta należy stosować z ostrożnością u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. W przypadku konieczności zastosowania produktu Rispolept Consta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zaleca się podanie doustnie rysperydonu w dawce początkowej 0,5 mg dwa razy na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. W drugim tygodniu można stosować dawkę 1 mg dwa razy na dobę lub 2 mg raz na dobę. W przypadku, gdy dawka wynosząca co najmniej 2 mg na dobę jest dobrze tolerowana, produkt Rispolept Consta można podawać w postaci wstrzyknięć w dawce 25 mg, co dwa tygodnie.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczne leczenie przeciwpsychotyczne w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Rispolept Consta do pojawienia się działania produktu.

Dzieci i młodzież

Produktu Rispolept Consta nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Sposób podawania

Produkt Rispolept Consta należy podawać co dwa tygodnie w głębokiej, domięśniowej iniekcji w mięsień pośladkowy, używając w tym celu dołączonej do opakowania bezpiecznej igły. Wstrzyknięcia należy wykonywać na zmianę raz w jeden, raz w drugi pośladek. Preparatu nie wolno wstrzykiwać dożylnie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, którzy nie przyjmowali nigdy wcześniej rysperydonu w żadnej postaci zaleca się sprawdzenie tolerancji za pomocą doustnej postaci rysperydonu zanim rozpocznie się leczenie produktem Rispolept Consta.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Stosowanie produktu Rispolept Consta u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie było przedmiotem badań, dlatego nie jest on wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów. AW-11

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej			
ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia			
ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x		x
zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x	x
poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	x	x

Uzasadnienie

██████████: „Kontynuowanie leczenia przeciwpsychotycznego zapobiega nawrotom choroby, tzn. poprawia stan zdrowia pacjentów, ich funkcjonowanie i jakość życia a także zmniejsza ryzyko przedwczesnego zgonu, np. z powodu samobójstwa wynikającego z objawów psychiatrycznych, pojawiających się podczas nawrotu choroby. (...) Rispolept Consta ma bezpieczny profil objawów niepożądanych, nie zwiększa ryzyka zaburzeń metabolicznych: zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej, nie powoduje istotnego wzrostu masy ciała”. AW-9

██████████: „Udowodniono, że osoby chorujące na schizofrenię statystycznie żyją krócej. Wpływ na to ma brak współpracy w leczeniu, skutkujący rozwijaniem się zespołu metabolicznego, częstsze skuteczne próby samobójcze oraz zła jakość życia. Wnioskowana technologia poprzez przedstawioną argumentację może zarówno zapobiegać przedwczesnym zgonom jak i poprawiać współpracę z chorym, poprawiać jakość i styl życia. Wnioskowana technologia umożliwia skuteczną kontynuację leczenia.” AW-10

██████████: „Stosowanie leków neuroleptycznych w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (Rispolept consta jest jednym z najlepszych preparatów tego typu) dzięki czemu zapewnione jest systematyczne przyjmowanie leku przed pacjentów dotychczas nie współpracujących w

leczeniu pozwala na lepszą poprawę stanu psychicznego pacjentów i zapewnia im lepsze funkcjonowanie społeczne i jakość życia.” AW-56

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Obecnie w Polsce dostępne są klasyczne o przedłużonym uwalnianiu: zyklopentyksol, flupentyksol, haloperydol, perfenazyne oraz lek II generacji: olanzapina o przedłużonym uwalnianiu.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według opinii ekspertów:

„Nie jestem w stanie podać danych szacunkowych. Wiem, że aktualnie na terenie [REDAKTOWANE] dostaje ten lek w omawianej postaci ok 4% chorych na schizofrenię, a z badań i doświadczenia własnego wiem, że odsetek osób uporczywie nie współpracujących w leczeniu jest istotnie wyższy. Od momentu wprowadzenia leku do 2009r. był istotny wzrost liczby pacjentów, którzy w naszym województwie lek ten otrzymali, ale w ciągu ostatnich 2 lat tempo wzrostu istotnie zmalało. Można przyjąć, że podobne dane będą dotyczyć lat następnych. Może to się zmienić tylko wówczas, gdy z rynku zniknąby stare technologie (klasyczne leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu), wtedy prawdopodobny byłby znaczący wzrost stosowania Rispoleptu Consta. Z drugiej strony dostępność drugiego LPPIIG o przedłużonym działaniu – Zypadheri może spowodować spadek osób leczonych Rispoleptem Consta.” AW-9

„Schizofrenia chorobowość: 100-200 tys., zapadalność: 20-40 tys. (pacjenci z uporczywym brakiem współpracy 10-20%). Choroba afektywna dwubiegunowa typu I chorobowość: 30 tys., zapadalność 4000 (pacjenci mogący skorzystać na stosowaniu risperidonu consta 5-10%)”. AW-56

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Pozwolenie nr 10580 – Rispolept Consta 50 mg mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia: 29.04.2004 / 06.04.2007 / 08.07.2008.

Pozwolenie nr 10581 – Rispolept Consta 37,5 mg mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia: 29.04.2004 / 06.04.2007 / 08.07.2008.

Pozwolenie nr 10582 – Rispolept Consta 25 mg mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia: 22.05.2007 / 08.07.2008. AW-11

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. AW-11

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. AW-3

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Aktualnie jedynym wskazaniem w Polsce do podawania Risperleptu Consta jest udokumentowany uporczywy brak współpracy pacjenta w leczeniu przeciwpsychotycznym, prowadzący do zaostrzenia lub nawrotu objawów i wszystkich konsekwencji tej sytuacji.” AW-9

„Schizofrenia z uporczywym, udokumentowanym brakiem współpracy, definiowanym jako nawrót objawów psychozy lub brak poprawy mimo stosowanego leczenia wskutek przerywania zaleczonego leczenia lub jego samodzielnej i szkodliwej modyfikacji.” AW-10

Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa typu I. AW-56

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

W dniu 8.07.2004r. Janssen-Cilag złożył do MZ wnioski o umieszczenie produktu leczniczego Risperlept Consta (Risperidonum) mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, dawka 25mg, 37,5mg, 50mg w wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych za opłatą ryczałtową chorym w leczeniu chorób psychicznych oraz upośledzeń umysłowych (pismo z dnia 6 lipca 2004r.).

Pismem znak: MZ-PL-4650-5030-5/CK/07 z dnia 19.07.2007r. MZ zwrócił się z prośbą do AOTM o dokonanie merytorycznej weryfikacji przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny analiz dla produktu leczniczego Risperlept Consta i przedstawienie opinii Agencji.

Postępowanie z tematem od momentu wpłynięcia ponownego zlecenia MZ:

1. Pismo MZ (pismo znak: MZ-PL-460-8365-61/GB/09) z dnia 1.09.2009r. zlecające przygotowanie Raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej na podstawie art. 31e ust. 1 oraz art. 31 f ust. 5 ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w odniesieniu do technologii lekowej Risperlept Consta we wskazaniu schizofrenia.
2. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 12.10.2009r. (pismo znak: AOTM/482/OT/0764/185/09/MtS) z prośbą o przekazanie raportu HTA.
3. Pismo MZ (pismo znak: MZ-PL-460-8365-93/GB/09 z dnia 21.10.2009r. modyfikujące poprzednie zlecenie z dnia 1.09.2009r. – prośba o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h Ustawy w odniesieniu do preparatu Risperlept Consta we wskazaniu schizofrenia.
4. Pismo MZ (pismo znak: MZ-PL-460-8365-94/GB/09 z dnia 23.10.2009r.) przekazujące materiały dla technologii lekowej Risperlept Consta.
5. Pismo Janssen-Cilag z dnia 29.10.2009r. z prośbą o wystąpienie do MZ o zmianę zlecenia oceny świadczenia opieki zdrowotnej Risperlept Consta ze wskazania „schizofrenia” na wskazanie: schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” [REDACTED].
6. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 25.11.2009r. (pismo znak: AOTM/968/OT/0764/221/09/LB) z informacją o trwającej korespondencji z MZ w sprawie zmiany wskazania (modyfikacji zlecenia).
7. Pismo AOTM do MZ z dnia 9.12. 2009r. (pismo znak: AOTM/1115/OT/073/467/09/LB) z prośbą o doprecyzowanie wskazania dla preparatu Risperlept Consta z uwagi na jego refundację we wskazaniu: schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

8. Pismo MZ (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-151/GB/09 z dnia 14.12.2009r. w odpowiedzi na pismo AOTM z dnia 09.12.2009r. informujące, iż zakres zlecenia pozostaje bez zmian.
9. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 21.12.2009r. (pismo znak: AOTM/1303/OT/0764/254/09/LB) z informacją o podtrzymaniu zlecenia przez MZ pismem z dnia 14.12.2009r.
10. Pismo Janssen-Cilag z dnia 05.01.2010r. z ponowną prośbą o zmianę zlecenia (wskazania).
11. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 08.01.2010r. (pismo znak: AOTM/117/OT/0764/9/10/LB) z prośbą o przekazanie ChPL Risperidol Consta.
12. Pismo Janssen-Cilag z dnia 14.01.2010r. przekazujące ChPL Risperidol Consta.
13. Pismo AOTM do MZ z dnia 18.01.2010r. (pismo znak: AOTM/237/OT/073/20/10/LB) z prośbą o decyzję w sprawie pisma podmiotu odpowiedzialnego preparatu Risperidol Consta wnioskującego o zmianę zlecenia oceny świadczenia wyłącznie na zakres opisany we wskazaniu refundacyjnym.
14. Pismo MZ (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-192/GB/10 z dnia 27.01.2010r. modyfikujące zlecenie: prośba o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego: leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperidol Consta (risperidonum) – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.
15. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 3.02.2010r. (pismo znak: AOTM/423/OT/0764/32/10/LB) z informacją o modyfikacji zlecenia przez MZ i prośbą o dokładny termin przekazania raportu HTA.
16. Pismo Janssen-Cilag z dnia 15.02.2010r. z informacją o terminie przygotowania raportu HTA.
17. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 17.02.2010r. (pismo znak: AOTM/568/OT/0764/64/10/LB) z informacją o uwzględnieniu raportu w ocenie w przypadku jego przekazania do końca sierpnia 2010r.
18. Pismo Janssen-Cilag z dnia 31.08.2010r. przekazujące raport HTA dla preparatu Risperidol Consta.
19. Pismo AOTM do Janssen-Cilag z dnia 30.06.2011r. (pismo znak: AOTM/2725/OT/0764/134/11/AM) z prośbą o wskazanie w przekazanych analizach informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa.
20. Pismo Janssen-Cilag z dnia 13.07.2011r. wskazujące dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa w raporcie HTA.
21. Pismo AOTM do NFZ z dnia 21.07.2011r. (pismo znak: AOTM/3075/OT/0760/22/11/AM) z prośbą o dane liczbowe.
22. Pismo NFZ do AOTM z dnia 11.08.2011r. (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0225/W/20644/JUC) z danymi liczbowymi dot. preparatu Risperidol Consta

Źródło: AW-1, 2, 3, 12

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

„Stosuje się klasyczne leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu: zyklopiksol, flupentiksol, haloperidol, perfenazynę a także szereg działań, które współpracę z chorym mogą polepszyć: edukację pacjenta i rodziny na temat leczenia, częste monitorowanie stanu psychicznego, dobór dobrze tolerowanego leku, akceptowanie przez pacjenta, ustalenie właściwego kontaktu terapeutycznego itd.” AW-9

„Klasyczne (starej generacji) leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu takie jak: fluanksol, haloperidol, perfenazyne, zyklopentiksol.” AW-10

„W Polsce jest dostępnych szereg preparatów iniekcji długo działających leków neuroleptycznych typowych (haloperidol, perfenazyna, flupentiksol) oraz atypowych (olanzapina)”. AW-56

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

„Nie ma aktualnie takiej technologii: klasyczne leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu powodują, jak wynika z licznych badań (choć nie ma badań porównawczych dla tej samej grupy pacjentów – uporczywie nie współpracujących, typu head to head), więcej objawów niepożądanych, przede wszystkim objawów pozapiramidowych, uciążliwych dla pacjenta i go stygmatyzujących, są znacznie częściej odstawiane samowolnie przez pacjentów niż Rispolept Consta i mniej efektywne. Drugi LPPiIG – Zypadhera ma inny profil działania receptorowego i objawów niepożądanych, związany jest z ryzykiem rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, istotnym wzrostem masy ciała, a w konsekwencji z ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego i z tego powodu nie może być stosowany przewlekłe u poważnej grupy chorych na schizofrenię. Ponadto, jak wcześniej wspomniano, wymaga podawania pod kontrolą i monitorowania stanu somatycznego przez określony czas po iniekcji ze względu na ryzyko wystąpienia tzw. zespołu poinfekcyjnego”. AW-9

„Wnioskowana technologia może w rzeczywistej praktyce medycznej, z większą skutecznością zastąpić klasyczne (starej generacji) leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu takie jak: fluanksol, haloperidol, perfenazyna, zuklopentiksol.” AW-10

„Rispolept-consta stanowi ważną alternatywę terapeutyczną dla preparatów iniekcji długo działających leków neuroleptycznych typowych i atypowych”. AW-56

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

„Klasyczne leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu, wymienione wyżej, pod warunkiem skuteczności i dobrej tolerancji”. AW-9

Haloperidol o przedłużonym działaniu. AW-10, 56

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Aktualnie, jak wynika z badań, leki starej generacji i Rispolept Consta są podobnie skuteczne w omawianym wskazaniu, lecz z powodu objawów niepożądanych (szczególnie objawów pozapiramidowych), stare leki są istotnie częściej źle tolerowane i samodzielnie odstawiane przez pacjentów, tak więc jak do tej pory najskuteczniejszą technologią jest Rispolept Consta.” AW-9

„Najskuteczniejsza technologia to stosowanie leków o przedłużonym działaniu o porównywalnej skuteczności. Wnioskowana technologia ma porównywalną skuteczność, lecz większe bezpieczeństwo stosowania z uwagi na mniejsze ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.” AW-10

„Nie prowadzono badań porównawczych w naszym kraju. Każdy z wymienionych leków pozwala u chorych na schizofrenię na poprawę współpracy w zakresie systematycznego przyjmowania leków neuroleptycznych”. AW-56

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

„Rispolept Consta, oraz inne leki starej generacji o przedłużonym działaniu w przypadku dobrej tolerancji (wytyczne Konsultanta Krajowego ds. psychiatrii; Standardy leczenia farmakologicznego niektórych

zaburzeń psychicznych red. M. Jarema; Via Medica Gdańsk 2011; Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition and Guideline Watch 2009, www.appi.org)” AW-9

„W „Standardach leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych” (red. M. Jarema) Via Medica, Gdańsk, 2011, jako najbardziej rekomendowaną technologię polecaną w Polsce wymienia się leczenie risperidonem o przedłużonym działaniu.” AW-10

„Stosowanie leków neuroleptycznych w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu jest zalecane w przypadku chorych na schizofrenię nie współpracujących w leczeniu (Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, red. M. Jarema, Via Medica, Gdańsk, 2011, str. 41). Stosowanie risperidonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji (dane z USA, Hiszpanii, Belgii i Australii). Lambert T. i wsp. Effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy for schizophrenia: data from the US, Spain, Australia and Belgium. Arch Gen Psychiatry 2011, Apr 4 (e-pub ahead of print). Stosowanie risperidonu o przedłużonym działaniu jest bardziej skuteczne w zakresie poprawy funkcjonowania chorych na schizofrenię (QALY – quality-adjusted life years) w porównaniu z długo działającymi iniekcjami haloperidolu i olanzapiny. Hensen i wsp. Cost effectiveness of long-acting risperidone in Sweden. Appl Health Econ Health Policy 2010, 8, 327. Stosowanie risperidonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii działa bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z risperidonem podawanym doustnie. Bartzokis i wsp. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. Differential impact on white matter myelination trajectory. Schizophr Res 2011, Jul 16 (e-pub ahead of print).” AW-56

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

Patrz punkt 2.

3. Opinie ekspertów

3.1. Opinie ekspertów

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

1. „Brak współpracy chorych na schizofrenię w leczeniu stanowi podstawową przyczynę niepowodzenia leczenia przeciwpsychotycznego.
2. Rispolept Consta zapewnia współpracę większości pacjentów uporczywie odstawiających leki przeciwpsychotyczne, co skutkuje nawrotem choroby, często hospitalizacją i pogorszeniem dalszego przebiegu schizofrenii, a także wzrostem kosztów ekonomicznych związanych z hospitalizacją.
3. Technologie medyczne, które zastępuje Rispolept Consta to leki przeciwpsychotyczne starej generacji, dające znacznie więcej objawów niepożądanych.
4. W porównaniu z drugim LPIIG o przedłużonym działaniu – Zypadherą, Rispolept Consta jest istotnie bezpieczniejszy, ponieważ nie powoduje ryzyka wystąpienia zespołu poinfekcyjnego, a w związku z tym nie wymaga specjalnych warunków dokonywania iniekcji.
5. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa może być podawany ambulatoryjnie lub w domu, np. podczas działań zespołu opieki środowiskowej.
6. Niewątpliwą zaletą jest również to, że Rispolept Consta może być stosowany po niepowodzeniu leczenia wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi w formie doustnej.
7. Rispolept Consta został też umieszczony w aktualnych wytycznych zalecanego postępowania klinicznego.” AW-9

„(...) uporczywy, udokumentowany brak współpracy chorego w przypadku nawrotu objawów psychozy jest stanem zagrożenia życia i zdrowia i leczenie lekiem atypowym o przedłużonym działaniu jest gwarancją utrzymywania stałego poziomu leku w organizmie, minimalnego ryzyka objawów niepożądanych oraz poprawy współpracy w przyszłości. Brak możliwości stosowania takiego leku finansowanego ze środków publicznych jest obarczone ryzykiem przerwania leczenia, klinicznego pogorszenia, koniecznej hospitalizacji, stosowania innych leków (bez gwarancji ich przyjmowania), ponoszenia dodatkowych kosztów społecznych i finansowych. Rispolept Consta stanowi ważne uzupełnienie leczenia innymi lekami.” AW-10

„Rispolept-consta (risperidon w iniekcjach długo działających) jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem u chorych na schizofrenię, u których przednio występował brak współpracy w systematycznym przyjmowaniu leków neuroleptycznych” AW-56

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

„Mam pogląd przeciwny”. AW-10

„W Polsce jest dostępnych szereg preparatów iniekcji długo działających leków neuroleptycznych typowych (haloperidol, perfenazyne, flupentiksol) oraz atypowych (olanzapina)” AW-56

Stanowisko własne eksperta:

„Moje własne stanowisko pokrywa się z tym co (...) powyżej. Chcę tylko zaznaczyć, że jednocześnie nie widzę powodów do przestawiania na Rispolept Consta pacjentów otrzymujących dotychczas leki klasyczne o przedłużonym działaniu: zyklopentyksol, haloperidol, perfenazyne, flupentyksol, pod warunkiem, że są skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjenta.” AW-9

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. W uzupełnieniu argumentacji z poprzedniej strony: Specyfika wskazań diagnostycznych wiąże się często z przerwaniem zaleconego leczenia zanim dojdzie do uzyskania poprawy. Stosowanie leku o przedłużonym działaniu, finansowanym ze środków publicznych jest gwarancją kontynuacji leczenia podtrzymującego. Poprawę współpracy gwarantuje brak (minimalne ryzyko) objawów ubocznych i niepożądanych.” AW-10

„Uważam, że preparat Rispolept-consta ze względu na dobrą skuteczność i tolerancję u chorych na schizofrenię, u których występuje brak współpracy w zakresie systematycznego stosowania leków neuroleptycznych winien być finansowany ze środków publicznych” AW-56

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Standardy farmakoterapii schizofrenii wydane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czerwiec 2006r.) definiują leczenie podtrzymujące jako kontynuację leczenia przeciwpsychotycznego prowadzonego w okresie ostrych zaburzeń psychiatrycznych. Zasadniczymi celami leczenia podtrzymującego są: zmniejszenie ryzyka nawrotu, optymalizacja jakości życia, przywrócenie dawnego poziomu funkcjonowania psychologicznego, optymalizacja funkcjonowania i reintegracja społeczna. Terapia podtrzymująca realizowana jest w oparciu o systematycznie prowadzone monitorowanie stanu pacjenta. Wizyty kontrolne powinny się odbywać nie rzadziej niż co miesiąc, a przy stabilnym stanie chorego najrzadziej co 2-3 miesiące. Z badań dodatkowych zalecane są m. in.:

- morfologia krwi, stężenie elektrolitów, kreatyniny w surowicy krwi, prób wątrobowych (co rok lub w razie potrzeby częściej)
- stężenie glukozy we krwi na czczo lub hemoglobiny A1c (4 miesiące po rozpoczęciu leczenia przeciwpsychotycznego, a następnie co rok lub częściej)
- profilu lipidowego (co najmniej co 5 lat)
- badanie EKG (szczególnie ważne w przypadku stosowania leku, który może wpływać na wzrost wartości QTc, przed i na początku leczenia oraz przy zmianie dawki leku)

W leczeniu podtrzymującym zaleca się stosowanie tego samego leku, który stosowano w fazie ostrej choroby, przez okres pierwszych 6 miesięcy stosuje się lek w tej samej dawce. Doboru minimalnej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego należy dokonać indywidualnie, w zależności od m. in.: stanu pacjenta. Okres leczenia podtrzymującego powinien wynosić:

- po I epizodzie co najmniej 1-2 lata,
- po przebytych 2 lub więcej epizodach, co najmniej 5 lat,

Często zachodzi konieczność przedłużania tego okresu. U chorych z zachowaniami agresywnymi lub samobójczymi nie zaleca się odstawiania leczenia podtrzymującego. W trakcie leczenia podtrzymującego zmiana leku jest rzadko zalecana. Zmianę leku należy rozważyć w przypadku wystąpienia powikłań, nieakceptowanych przez pacjenta objawów ubocznych, pojawienia się lub nasilenia objawów pozytywnych, znacznego nasilenia objawów negatywnych, braku współpracy ze strony pacjenta. Brak czy niedostateczna dyscyplina przyjmowania leków przeciwpsychotycznych stanowi zasadniczą przyczynę niepowodzenia leczenia podtrzymującego i w rezultacie – nawrotów zaburzeń psychiatrycznych. Dotyczy to zarówno leków przeciwpsychotycznych klasycznych jak i II generacji, przy czym uważa się, że chorzy chętniej współpracują przy przyjmowaniu LPIIG. Zwiększenie dyscypliny przyjmowania leków można osiągnąć m. in.: poprzez zastosowanie leków, których objawy uboczne i ich nasilenie są nieznaczne, właściwą psychoedukację, monitorowanie programu leczenia czy poprawę wglądu w chorobę. W przypadku, gdy powyższe działania zawiodą, zdaniem ekspertów wskazane staje się zastosowanie leków w formie „depot”.

Leki „depot” stosuje się rzadziej u chorych z I epizodem schizofrenii niż przy leczeniu podtrzymującym lub nawrotów schizofrenii. U chorych z I epizodem leki o przedłużonym działaniu zalecane są w sytuacji braku współpracy chorego, lub gdy chorzy nie reagują na leki przeciwpsychotyczne II generacji a reagują na lek klasyczny. AW-13

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

Obowiązujące zasady refundowania leków przeciwpsychotycznych 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 przeciwpsychotycznymi II generacji. Grupa Robocza ds. Leków Przeciwpshychotycznych II Generacji podtrzymuje w całej rozciągłości swoje stanowisko, postulujące szeroki dostęp do leczenia tymi lekami chorych na schizofrenię. Tym samym uważają, 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 przeciwpsychotycznych II generacji chorym na schizofrenię (kategorie diagnostyczne od F20 do F29 według klasyfikacji ICD-10). Szczególnie ważne jest dopuszczenie refundacji leków przeciwpsychotycznych II generacji dla chorych z pierwszym epizodem schizofrenii. Poza tym traktowanie leków przeciwpsychotycznych 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 przeciwpsychotycznych 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 przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają konieczność dostępności wszystkich leków z tej grupy dla chorych cierpiących na zaburzenia psychiatryczne. AW-14

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

Długodziałające leki przeciwpsychotyczne podawane są w postaci głębokich domięśniowych zastrzyków, a następnie powoli uwalniają się z miejsca iniekcji, co umożliwia utrzymywanie się stosunkowo stałego poziomu leku we krwi w długim okresie czasu i pozwala na wykonywanie iniekcji raz na kilka tygodni. Niemniej jednak, taki sposób podawania leków wiąże się również z potencjalnymi ograniczeniami, takimi jak brak elastyczności podawania leku, co powoduje, że osiągnięcie optymalnej dawki leku jest przeciągnięte w czasie i jest niepewne. W badaniach klinicznych wykazano, że leczenie podtrzymujące preparatami długodziałającymi w niskich dawkach może zwiększać ryzyko nawrotu choroby, a jego ujawnienie się może zająć miesiące, a nawet lata. Inną wadą tego typu leków jest fakt, iż dla niektórych osób otrzymywanie leku w postaci zastrzyków może być doświadczeniem pasywnym i moralnie nie do przyjęcia. Co więcej, istnieją doniesienia na temat występowania bólu, obrzęku, świądu oraz wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w miejscu iniekcji. Tego typu działania niepożądane mogą skłonić niektórych pacjentów do podjęcia aktywnych działań w kierunku unikania iniekcji, a nawet odmowy przyjmowania innych świadczeń. Niemniej jednak, znaczna część osób przyjmujących regularnie długodziałające iniekcje leków przeciwpsychotycznych woli tę drogę podania od terapii doustnej, uznając ją za wygodniejszą. AW-15

The NICE clinical guideline 82, “Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care”, marzec 2009

Należy rozważyć stosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią:

- którzy wolą tego typu leczenie po ostrej fazie leczenia,
 - gdy uniknięcie braku współpracy pacjenta (umyślnego lub nieumyślnego) pod względem stosowania leków przeciwpsychotycznych jest priorytetem klinicznym,
- Przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi należy wziąć pod uwagę:
- preferencje świadczeniobiorcy oraz jego stosunek do sposobu podania leku (regularne iniekcje domięśniowe) oraz kwestie organizacyjne (np. wizyty domowe, lokalizacja szpitala);
 - kryteria do stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych, w szczególności w odniesieniu do ryzyka i korzyści z tego sposobu podawania leków;
 - początkowo należy stosować niską dawkę leku, zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego. AW-16

The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 71–93, 2010, uaktualnienie wytycznych z 2004 roku

Długodziałające, domięśniowe leki przeciwpsychotyczne powinno się proponować pacjentom jako alternatywę dla przeciwpsychotycznych leków doustnych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, wówczas gdy pacjent woli tę drogę podania od formy doustnej. Rekomendowany zakres dawek dla flufenazyny wynosi 6,25 – 25 mg co 2 tygodnie; dla haloperidolu: 50 – 200 mg co 4 tygodnie; dla risperidonu: 25 – 75 mg co 2 tygodnie. *AW-17*

Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder; Ministry of Health and Consumer Affairs; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009

Leki o przedłużonym uwalnianiu mogą być stosowane w dwóch grup pacjentów: tych, którzy preferują taką drogę podania (lepsza tolerancja i mniejsze ryzyko późnych dyskinez); a także u tych, którzy pomimo szeregu interwencji psychospołecznych ukierunkowanych na wspieranie adaptacji leku, wielokrotnie nie stosowali się do zaleceń i występowały u nich częste nawroty choroby. Jest to tym pilniejsze, gdy skutki nawrotów są poważne i pociągają za sobą poważne ryzyko zarówno dla pacjenta i dla innych. *AW-18*

Behan C, Current approaches to the management of schizophrenia, 2009

Pacjentów leczonych preparatami typu depot należy regularnie obserwować pod kątem występowania pozapiramidowych działań niepożądanych. *AW-19*

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 klopazyna. Metaboliczne działania niepożądane były najbardziej zauważalne w przypadku olanzapiny, klopazyny 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, klopazyny, 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. U pacjentów stosujących haloperidol odnotowywano niższe odsetki utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu z sertindolem. W grupie pacjentów stosujących haloperidol odnotowywano wyższe odsetki utraty pacjentów z badania (ogółem) niż w grupie stosującej aripiprazol i klopazynę. Stosowanie kwetiapiny wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych niż stosowanie risperidonu. *AW-20*

WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, “Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia”. 2006

Słaba oraz częściowa współpraca pacjenta z lekarzem jest istotnym problemem pojawiającym się w trakcie długoterminowego leczenia schizofrenii. W opracowaniu Weiden 2004 wykazano bezpośredni związek pomiędzy częściową współpracą pacjenta z lekarzem i ryzykiem hospitalizacji. Długodziałające leki antypsychotyczne podawane są w postaci głębokich domięśniowych zastrzyków, a następnie powoli uwalniane są z miejsca iniekcji, co daje stosunkowo stały poziom leku we krwi w długim okresie czasu i

pozwała na wykonywanie iniekcji raz na kilka tygodni. Niemniej jednak, taki sposób podawania leków wiąże się również z potencjalnymi ograniczeniami, takimi jak brak elastyczności podawania leku, które powoduje, że osiągnięcie optymalnej dawki leku jest przeciągnięte w czasie i jest niepewne. W badaniach klinicznych wykazano, że leczenie podtrzymujące niskimi dawkami preparatów długodziałających może zwiększać ryzyko nawrotu choroby, którego ujawnienie się może zająć miesiące, a nawet lata. Inną wadą tego typu leków jest fakt, iż dla niektórych osób otrzymywanie leku w postaci zastrzyków może być doświadczeniem pasywnym i moralnie nie do przyjęcia. Co więcej, istnieją doniesienia na temat występowania bólu, obrzęku, świądu oraz wyczuwalnego palpacyjnie zgrubienia w miejscu iniekcji. Tego typu działania niepożądane mogą skłonić niektórych pacjentów do podjęcia aktywnych działań w kierunku unikania iniekcji, a nawet odmowy przyjmowania innych świadczeń. Niemniej jednak, znaczna część osób przyjmujących regularnie, długodziałające iniekcje leków przeciwpsychotycznych woli tę drogę podania od terapii doustnej, uznając ją za wygodniejszą. (**poziom A** – dowody naukowe oparte na co najmniej 3 umiarkowanie dużych badaniach typu RCT, z których co najmniej jedno jest prawidłowo przeprowadzonym badaniem klinicznym kontrolowanym grupą placebo).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną (placebo) udowodniono skuteczność flufenazyny i risperidonu w prewencji nawrotów choroby. Wnioski na temat efektywności klinicznej innych formułacji długodziałających (typu depot) zakładano na podstawie wystarczających dowodów naukowych istniejących dla form doustnych tych substancji. Na podstawie jednego z przeglądów systematycznych stwierdzono spadek liczby hospitalizacji u pacjentów ze schizofrenią, u których rozpoczęto leczenie lekami przeciwpsychotycznymi typu depot, a którzy leczeni byli uprzednio lekami doustnymi. (**poziom C** – istnieją minimalne dowody naukowe, na których oparto tę rekomendację – co najmniej jedno RCT z podwójnym zaślepieniem z grupą kontrolną oraz 1 prospektywne, otwarte badanie/seria przypadków (z liczbą uczestników w badaniu wynoszącą co najmniej 10), wskazujące na skuteczność leku, lub istnieją co najmniej 2 prospektywne, otwarte badania/serie przypadków (z liczbą uczestników w badaniu wynoszącą co najmniej 10 osób)).

Na podstawie jednej z metaanaliz nie można stwierdzić, iż istnieją jasne dowody naukowe wskazujące, że leki przeciwpsychotyczne typu depot różnią się istotnie od konwencjonalnych form doustnych przy ocenie nawrotu objawów choroby, utraty pacjentów z badania, czy działań niepożądanych (**poziom A**). Do metaanalizy włączono badania o krótkich okresach obserwacji (6 tygodni), które prawdopodobnie nie odzwierciedlają rzeczywistych aspektów długoterminowego leczenia przy użyciu leków długodziałających. Dalsze wyniki tego przeglądu opartego na 92 badaniach typu RCT, w których oceniano 5 różnych preparatów typu depot (flupentixol, flufenazyna, haloperidol, pipotiazyna i zyklopentiksol) sugerują, iż leki typu depot w porównaniu z formami doustnymi mogą wiązać się z korzystniejszymi efektami w postaci poprawy całkowitego funkcjonowania pacjentów. Nie było przekonujących dowodów na wyższość któregośkolwiek z preparatów typu depot, jakkolwiek nieliczne doniesienia sugerowały, iż zyklopentiksol może się wiązać z niższym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby w porównaniu z flupentixolem lub haloperidolem o przedłużonym uwalnianiu. Ryzyko wystąpienia ryzyka zaburzeń ruchu (ocenianych za pomocą pomiaru zużycia leków antycholinergicznymi) może być mniejsze przy stosowaniu flufenazyny w porównaniu z innymi lekami typu depot. Niskie dawki preparatów typu depot były mniej efektywne w porównaniu ze standardowymi dawkami, niemniej wyższe dawki tych leków nie były bardziej skuteczne niż preparaty w formach doustnych. Istnieje wysoka międzyosobnicza zmienność przy ocenie stężenia dawek we krwi przy stosowaniu preparatów długodziałających, np. w przypadku stosowania haloperidolu. W trakcie przedstawiania pacjenta z formy doustnej preparatu na formę domięśniową, porównywalne stężenia leku we krwi mogą nie zostać osiągnięte. Może to powodować wczesny nawrót choroby lub słabą odpowiedź na leczenie długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Długodziałający risperidon jest pierwszym, i w trakcie tworzenia niniejszych wytycznych również jedynym dostępnym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym o długodziałającej formule. Ze względu na mechanizm działania, istotne uwalnianie leku do krwi rozpoczyna się 3 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia leku, po którym następuje stopniowe jego uwalnianie przez kolejne 4-6 tygodni od pierwszego podania. Istnieją dowody na wyższą skuteczność risperidonu w porównaniu z placebo (**poziom C**). W badaniach typu RCT o krótkich oraz średnich okresach obserwacji nie wykazano istotnych różnic pomiędzy risperidonem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z risperidonem w formie doustnej. Dowody na skuteczność risperidonu o przedłużonym uwalnianiu w dłuższych okresach obserwacji są ograniczone. Istnieje jedno badanie otwarte o 1-letnim okresie obserwacji, w którym porównywano dwie dawki risperidonu o

przedłużonym uwalnianiu. Niemniej, w dalszym ciągu istnieje potrzeba przeprowadzenia badań długoterminowych, w których należy porównać risperidon o przedłużonym uwalnianiu z risperidonom w postaci doustnej. AW-21, 22

Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie dwoma kolejnymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozważyć stosowność użycia leku o przedłużonym uwalnianiu – gdy chory nie przestrzega terapii, lub klozapiny, a w przypadku niepowodzenia leczenia klozapiną należy rozważyć zastosowanie kombinacji leków. Dowody sugerują, że risperidon o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do leków typowych powoduje mniej objawów pozapiramidowych. AW-23

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

Leczenie przy użyciu leków typu depot należy rozważyć u pacjentów, którzy odmówili leczenia, mają stałe objawy choroby lub doświadczają częstych jej nawrotów, należą do grupy wysokiego ryzyka pod kątem możliwości dokonywania prób samobójczych lub wykazują agresywne zachowanie, a dodatkowo nie angażują się w leczenie. Tego typu praktykę należy stosować nie dłużej niż jest to konieczne, dopóki pacjent nie zaakceptuje konieczności leczenia. Przymusowe leczenie, powinno być często kontrolowane łącznie z planowaniem daty zakończenia tego typu leczenia. AW-24

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

Leki o przedłużonym uwalnianiu powinny być zarezerwowane dla dwóch grup pacjentów: tych, którzy wybrali taki sposób przyjmowania leku (preferowane są leki atypowe o przedłużonym uwalnianiu z uwagi na lepszą tolerancję i zmniejszone ryzyko późnych dyskinezy) oraz tych, którzy nie stosują się do zaleceń. Jednakże ten sposób podawania leku powinien być traktowany jako tymczasowy i w miarę możliwości zastąpiony lekami podawanymi doustnie.

W ostrych nawrotach schizofrenii zaleca się jeśli występuje oporność na terapię (dwa leki przeciwpsychotyczne, w tym przynajmniej jeden atypowy) zastosowanie jako trzeciej linii leczenia klozapiny. Podanie leku typowego depot zaleca się jako ostatnią opcję, atypowy lek o przedłużonym uwalnianiu może być rozważony jako alternatywa dla klozapiny u pacjentów słabo współpracujących lub preferujących tego typu leki. Zaleca się najniższe możliwe dawki tego typu leków i długie przedziały czasowe między kolejnym podaniem leku.

Jeden z autorów wytycznych zgłosił konflikt interesów – otrzymał wsparcie finansowe od kilku firm farmaceutycznych na badania i konferencje, oraz szkolenia dla firm. AW-25

Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, luty 2004

Długodziałające leki przeciwpsychotyczne można stosować u pacjentów z powtarzającymi się nawrotami choroby spowodowanymi brakiem stosowania się do zaleceń lekarza, jak również u osób, które preferują ten sposób podawania leków. U niektórych pacjentów leki o dłuższym okresie eliminacji z organizmu lub długodziałające są opcją, która może poprawić adherencję pacjenta do leczenia lub ograniczyć jej brak. Warto również zauważyć, że okresy półtrwania doustnych leków przeciwpsychotycznych znacząco się różnią. U pacjentów, którzy często zapominają o przyjmowaniu kolejnych dawek leków lub którzy nieregularnie nie stosują się do zaleceń lekarza, mogą być stosowane leki długodziałające. Jeśli wskazane do zastosowania są leki o przedłużonym uwalnianiu, forma doustna leku (flufenazyne, haloperidol, i

risperidon) powinna być terapią inicjującą podczas ostrej fazy choroby. Przejście z formy doustnej na formę o przedłużonym uwalnianiu może wystąpić podczas ostrej fazy choroby; jednakże leki o przedłużonym uwalnianiu nie są zazwyczaj przepisywane jako leczenie ostrych epizodów psychiatrycznych, ponieważ leczenie przy ich pomocy może trwać miesiące w celu osiągnięcia stabilnego stanu pacjenta, ponadto są eliminowane z organizmu bardzo powoli, co związane jest z małą kontrolą lekarza nad ilością leku obecną w organizmie i sprawia trudności z dostosowaniem dawki i kontrolą działań niepożądanych i efektu terapeutycznego. Leki o przedłużonym uwalnianiu zaleca się w ostrych fazach choroby np. w sytuacji, gdy pacjent doświadcza zaostrzenia objawów psychiatrycznych podczas przyjmowania leków o przedłużonym uwalnianiu, korzystna może być kontynuacja leczenia z tymczasową suplementacją doustną. AW-26

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

HAS, Commission De La Transparence, 21 lipiec 2010, Risperdal Consta w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie ustabilizowanych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi

Wniosek o przedłużenie refundacji leku (65%) rozpatrzono pozytywnie. Ponowna ocena atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych jest obecnie w toku. W oczekiwaniu na wyniki tego oceny, refundacja Rispolept Consta jest ważna w tym wskazaniu.

5 maj 2010 - Opinia Komisji – utrzymanie refundacji w wysokości 65% we wskazaniu leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie ustabilizowanych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

2 czerwiec 2004 - Pierwszy dostępny lek atypowy o przedłużonym uwalnianiu. Wskazanie: Leczenie psychoz, zwłaszcza schizofrenicznych, po przełączeniu pacjenta z leczenia doustnego risperidonem. Leczenie przy jego pomocy może poprawić współpracę pacjenta i zwiększyć rzeczywiste korzyści leczenia w porównaniu z doustnym risperidonem. Decyzja: refundacja 65%.

Uzasadnienie: Na podstawie trzech badań klinicznych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania risperidonu o przedłużonym uwalnianiu (12-tygodniowego z randomizacją, porównującego risperidon z placebo; z randomizacją typu non-inferiority 12-tygodniowego porównującego risperidon depot z risperidonem doustnym oraz badania otwartego, jednoroczne jednoramiennego), stwierdzono iż skuteczność risperidonu (25 mg, 50 mg, 75 mg) o przedłużonym uwalnianiu była znamienne wyższa w porównaniu z placebo. W przypadku drugiego badania, skuteczność risperidonu depot okazała się nie gorsza w porównaniu z risperidonem podawanym doustnie. Bezpieczeństwo obu preparatów było porównywalne. W przypadku trzeciego badania skuteczność leku utrzymywała się przez 1 rok, tolerancja była zróżnicowana w zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego. Dawka 25 mg była najlepiej tolerowana przez pacjentów. AW-27

Scottish Medicines Consortium, 6 grudzień 2002; Risperidone prolonged release injection (Risperdal Consta)

Rekomendacja pozytywna¹. Zalecany do stosowania pod kontrolą psychiatry. Risperdal Consta może być rozważony jako opcja leczenia u pacjentów wymagających leków atypowych i u których leki depot są preferowane. AW-28

PBAC

Marzec 2011 Risperidone, powder for I.M. injection, 25 mg, 37.5 mg and 50 mg (modified release), with 2 mL diluent in prefilled syringe, Risperdal Consta® - w lipcu 2004 r. PBAC zarekomendował wpisanie na listę risperidon depot w leczeniu schizofrenii na podstawie akceptowalnego, ale wysokiego współczynnika efektywności kosztowej. AW-29

¹ Nie odnaleziono uzasadnienia rekomendacji.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Preparat Rispolept Consta (mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu + rozpuszczalnik; 25, 37,5 i 50 mg) jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniu: „Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” i wydawany za opłatą ryczałtową.

Tabela 2. Koszt preparatów Rispolept Consta.

Nazwa	DDD	Koszt DDD NFZ [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit [PLN]
Rispolept Consta 25 mg	2,7 mg	35,55	3,20	325,96	329,16	329,16
Rispolept Consta 37,5 mg		35,12	3,20	484,54	487,74	487,74
Rispolept Consta 50 mg		34,90	3,20	643,12	646,32	646,32

Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością

Wśród komparatorów finansowane obecnie są:

- Wydawane bezpłatnie: we wskazaniu: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe: Perphenazinum (Trilafon enanthate), Zuclopenthixolum (Clopixol Depot).
- Wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej we wskazaniu: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe: Flupentixolum (Fluanxol Depot);
- Wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej we wskazaniu: Schizofrenia: risperidonum(tabletki).

Tabela 3. Leki przeciwpsychotyczne depot i risperidon w postaci doustnej refundowane ze środków publicznych, które stanowią podstawę limitu dla poszczególnych substancji czynnych i ich opakowań.

Preparat	Opakowanie	DDD	Koszt za 1 DDD dla pacjenta [PLN]*	Cena/PLN	Limit/PLN
perphenazinum					
Trilafon enanthate	10 amp.a 1ml; 0,1g/ml	0,01g	0,00	126,96	126,96
zuclopenthixolum					
Clopixol Depot	1 amp.a 1ml; 0,2g/ml	0,03g	0,00	19,13	19,13
Clopixol Depot	10 amp.a 1ml; 0,2g/ml	0,03g	0,00	155,70	155,70
risperidonum					
Rispolux	1 mg x 20 tabl.	5mg	0,80	10,14	10,14
Ziperid	2 mg x 20 tabl.		0,40	21,05	21,05
Galperinon	3 mg x 20 tabl.		0,27	35,96	35,96
Risperidon Vipfarm	4 mg x 20 tabl.		0,20	48,49	48,49
Torendo Q-Tab 1 mg	1 mg x 50 tabl.		0,98	28,75	25,34
Torendo Q-Tab 2 mg	2 mg x 50 tabl.		0,62	58,56	52,63
Rispen 3	3 mg x 50 tabl.		1,46	127,34	89,91
Rispen 4	4 mg x 50 tabl.		1,29	166,52	121,22
Risset 1	1 mg x 60 tabl.		0,53	30,41	30,41
Risperon	2 mg x 60 tabl.		0,27	63,19	63,16
Risperon	3 mg x 60 tabl.		0,18	107,92	107,89
Risperon	3 mg x 60 tabl.		0,13	145,47	145,46
Risperon	1 mg x 40 tabl.		0,80	20,28	20,27
Risperon	2 mg x 40 tabl.		0,40	42,12	42,11
Risperon	3 mg x 40 tabl.		0,27	71,95	71,93

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Risperon	4 mg x 40 tabl.		0,20	96,97	96,97
----------	-----------------	--	------	-------	-------

Źródło: Informator o lekach, Ministerstwo Zdrowia

Nie jest finansowany ze środków publicznych haloperidol (Decaldol, Haloperidol WZF) oraz olanzapina depot (ZypAdhera).

Tabela 4. Ceny preparatów olanzapiny i haloperidolu depot.

Preparat	Opakowanie	Limit na opakowanie [w złotych]	Cena
<i>olanzapinum</i>			
ZypAdhera	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 210 mg	652,25*	
ZypAdhera	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 300 mg	984,49*	
ZypAdhera	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 405 mg	1 304,61*	
<i>haloperidolum</i>			
Decaldol	roztwór do wstrzyknięć 0,05 g/1ml; Opakowanie: 5 amp.a 1ml	-	37,10**
Haloperidol WZF	roztwór do wstrzyknięć 5 mg/ml 10 amp.a 1ml	-	19,63**

* Źródło: Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością, przekazany do uzgodnień zewnętrznych w dniu 10 sierpnia 2011 roku (AW-58)

** <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=25775>

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Refundacja preparatów depot zawierających substancję czynną risperidonum w innych krajach na dzień 5.07.2011:

Australia- refundacja 100%, Risperdal Consta, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg. AW-30

Czechy – refundacja 100% Risperdal Consta, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg. AW-31

Dania – refundowany Rispolept Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg), Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg). AW-32

Finlandia – refundowany (Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg). AW-33

Francja – refundacja 65%, Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg). AW-34

Nowa Zelandia – refundacja 100% Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg). AW-35

Portugalia – refundacja 90% Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg), brak refundacji Belivon Consta. AW-36

Słowacja – refundacja 100% Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg). AW-37

Szwajcaria – refundowany Risperdal Consta (25 mg, 37,5 mg, 50 mg). AW-38

6. Wskazanie dowodów naukowych

Autorzy analiz przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny:

[Redacted text]

6.1. Analiza kliniczna

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

[Redacted text]

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny

[Redacted text]

Kryteria włączenia:	
Populacja	[Redacted]
Interwencja i komparator	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

² [Redacted text]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Punkty końcowe	
Metodyka	
Kryteria wykluczenia:	

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

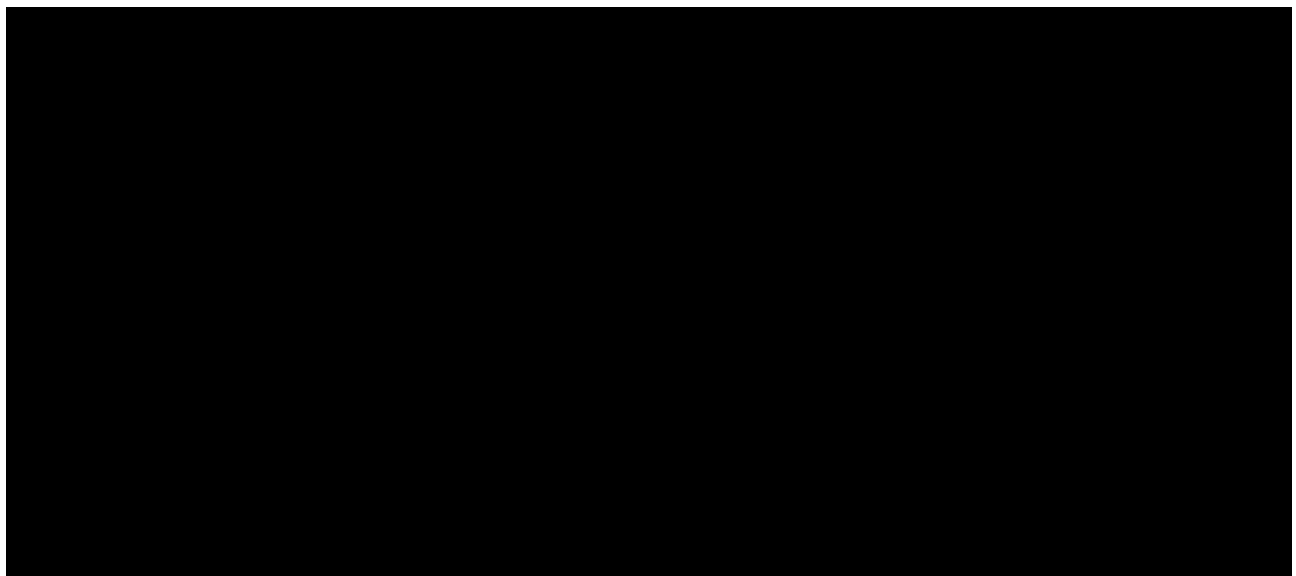
[REDACTED]



6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu



w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AW-40

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: AW-50

Aktualizacja wyszukiwania AOTM

Z uwagi na fakt, iż data ostatniego przeszukania baz informacji medycznej podana w analizie skuteczności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego [redacted] przeprowadzono aktualizację wyszukiwania. W pierwszym etapie poszukiwano badań porównujących risperidon [redacted]

[redacted] Po analizie pełnych tekstów pod względem interwencji, metodyki, populacji, typu publikacji i dostępności nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy. AW-57

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Źródło: AW-40

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

[Redacted]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

6 [REDACTED]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego



Informacje z ChPL

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Rispolept Consta można stwierdzić, że najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość $\geq 10\%$) to: bezsenność, lęk, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, parkinsonizm, depresja i akatyzyja. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT po wprowadzeniu rysperydonu do obrotu.

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rispolept Consta.

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100),
Badania diagnostyczne		EKG odbiegający od normy, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie masy ciała, utrata masy ciała.	Wydłużenie odstępu QT w EKG
Zaburzenia serca		Blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia	Blok odnogi pęczka Hisa, migotanie przedsionków, bradykardia, bradykardia zatokowa, kołatanie serca
Zaburzenia krwi i ukł. chłonnego		Niedokrwistość	Trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia ukł. nerwowego	Parkinsonizm, akatyzja, ból głowy	Zawroty głowy, sedacja, senność, drżenie, dystonia, późna dyskineza, dyskineza	Drgawki, omdlenia, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, niedoczulica, parestezja, letarg, nadmierna senność
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy	Ból ucha
Zaburzenia ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, kaszel, przekrwienie nosa, ból gardła i krtani	
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, niestrawność, ból zębów, suchość w jamie ustnej, dolegliwości żołądkowe, nieżyt żołądka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, wyprysk	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, trądzik, łysienie, sucha skóra
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, pleców, kończyn, mięśni	Osłabienie mięśni, ból szyi, ból pośladków, ból pochodzenia mięśniowo-kostnego w klatce piersiowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Wzmoczone łaknienie, zmniejszone łaknienie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje górnych dróg oddechowych	Zapalenie płuc, grypa, infekcja dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, dróg moczowych i ucha, zapalenie zatok, infekcje wirusowe	Zapalenie pęcherza, zapalenie żołądka i jelit, infekcja, infekcja miejscowa, ropień podskórny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki	Bóle po wstrzyknięciu
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie, niedociśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia, ból, ból w miejscu wstrzyknięcia, astenia, choroby grypopodobne	Samopoczucie odbiegające od normy, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, stwardnienia, stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia, ospałość, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia ukł. immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia ukł. rozrodczego i piersi		Brak miesiączki, zaburzenia erekcji, mlekotok	Zaburzenia czynności seksualnych, ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność, lęk	Pobudzenie, zaburzenia snu	Mania, obniżenie libido, nerwowość

Źródło: AW-11

FDA, Risperdal Consta (risperidone) Long-Acting Injection sierpień 2008, Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozami i otępieniem leczeni lekami przeciwpsychotycznymi są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. Risperdal Consta (risperidon) nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z psychozą i demencją. AW-51

Risperdal Consta (risperidone) long-acting injection – zmiany dotyczące profilu bezpieczeństwa zatwierdzone przez FDA, sierpień 2010

Inne działania niepożądane obserwowane podczas:

- oceny premarketingowej Risperdal Consta: ból w nadbrzuszu, infekcje dróg oddechowych, obecność glukozy w moczu, trudności w zasypianiu, opóźniony wytrysk, uogólniony świąd.
- po wprowadzeniu do obrotu: zatrzymanie moczu, cukrzyca, hipoglikemia. AW-52

Australian Prescriber 2004;27(5):118-119

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy u pacjentów ze schizofrenią i to ryzyko jest podwyższone przez niektóre leki przeciwpsychotyczne. Ryzyko jest większe w przypadku atypowych leków klozapiny, olanzapiny i leków przeciwpsychotycznych konwencjonalnych o niskim potencjale w porównaniu z risperidonem lub silne działającymi lekami konwencjonalnymi. AW-53

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.2.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted text block]

Źródło: AW-41, 54

6.2.2.2. Inne odnalezione informacje

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	1	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: AW 50

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

[REDACTED]

Źródło: AW-48

6.3.2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.2.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted text block]

Źródło: AW-42

6.3.2.2. Informacje z innych źródeł

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Źródło: AW-50

6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Brak

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

1. „Brak współpracy chorych na schizofrenię w leczeniu stanowi podstawową przyczynę niepowodzenia leczenia przeciwpsychotycznego.
2. Rispolept Consta zapewnia współpracę większości pacjentów uporczywie odstawiających leki przeciwpsychotyczne, co skutkuje nawrotem choroby, często hospitalizacją i pogorszeniem dalszego przebiegu schizofrenii, a także wzrostem kosztów ekonomicznych związanych z hospitalizacją.
3. Technologie medyczne, które zastępuje Rispolept Consta to leki przeciwpsychotyczne starej generacji, dające znacznie więcej objawów niepożądanych.
4. W porównaniu z drugim LPPIIG o przedłużonym działaniu – Zypadherą, Rispolept Consta jest istotnie bezpieczniejszy, ponieważ nie powoduje ryzyka wystąpienia zespołu poinfekcyjnego, a w związku z tym nie wymaga specjalnych warunków dokonywania iniekcji.
5. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa może być podawany ambulatoryjnie lub w domu, np. podczas działań zespołu opieki środowiskowej.
6. Niewątpliwą zaletą jest również to, że Rispolept Consta może być stosowany po niepowodzeniu leczenia wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi w formie doustnej.
7. Rispolept Consta został też umieszczony w aktualnych wytycznych zalecanego postępowania klinicznego.”

„Moje własne stanowisko pokrywa się z tym co (...) powyżej. Chcę tylko zaznaczyć, że jednocześnie nie widzę powodów do przestawiania na Rispolept Consta pacjentów otrzymujących dotychczas leki klasyczne o przedłużonym działaniu: zuklopentyksol, haloperydol, perfenazynę, flupentyksol, pod warunkiem, że są skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjenta.” AW-9

„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. W uzupełnieniu argumentacji z poprzedniej strony: Specyfika wskazań diagnostycznych wiąże się często z przerwaniem zaleconego leczenia zanim dojdzie do uzyskania poprawy. Stosowanie leku o przedłużonym działaniu, finansowanym ze środków publicznych jest gwarancją kontynuacji leczenia podtrzymującego. Poprawę współpracy gwarantuje brak (minimalne ryzyko) objawów ubocznych i niepożądanych.” AW-10

„Uważam, że preparat Rispolept-consta ze względu na dobrą skuteczność i tolerancję u chorych na schizofrenię, u których występuje brak współpracy w zakresie systematycznego stosowania leków neuroleptycznych winien być finansowany ze środków publicznych” AW-56

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

[Redacted content]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Piśmiennictwo i załączniki

1. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2009r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-61/GB/09) zlecające ocenę preparatu Rispolept Consta.
2. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2009r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-93/GB/09) modyfikujące poprzednie zlecenie.
3. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 27 stycznia 2010r. (pismo znak: MZ-PLE-460-8365-192/GB/10) ponownie modyfikujące zlecenie oceny preparatu Rispolept Consta.
4. Meder J., Schizofrenia- leczenie i rehabilitacja, Przewodnik Lekarza.
5. Araszkiewicz A. Schizofrenia w Polsce. Biała Księga, maj 2006.
6. Fenton W S, Blyrer CR, Heinssen RK; "Determinants of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings"; Schizophrenia Bulletin, Vol. 23, No. 4, 1997.
7. Marmułowska-Michałowska, i in., „Brak współpracy w leczeniu u chorych na schizofrenię paranoidalną i zaburzenia schizoafektywne- analiza porównawcza.
8. Joanna Meder, Magdalena Tyszkowska, Lekooporność rzekoma, Via Medica Psychiatria 2007, tom 4, nr 2; 53-59.

11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rispolept Consta.
12. Korespondencja AOTM.
13. Standardy farmakoterapii schizofrenii wydane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, czerwiec 2006r.
14. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej ds. Leków Przeciwpowrotowych II Generacji powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (maj 2004).
15. 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.
16. The NICE clinical guideline 82, "Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care", marzec 2009.
17. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 1 pp. 71–93, 2010, uaktualnienie wytycznych z 2004 roku.
18. Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder; Ministry of Health and Consumer Affairs; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009.
19. Behan C, Current approaches to the management of schizophrenia, 2009.
20. 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.
21. WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Treatment Guidelines on Schizophrenia 2005, 2006.
22. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) "Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia" 2006.
23. Clinical practical guidelines treatment of schizophrenia, Canadian Psychiatric Association, The Canadian Journal of Psychiatry, Vol 50, No 13, Supplement 1, listopad 2005.
24. International clinical practice guidelines for early psychosis, International Early Psychosis Association Writing Group, British Journal of Psychiatry (2005), 187 (suppl . 48), 120–124.

-
25. 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.
 26. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, American Psychiatric Association, luty 2004.
 27. Rekomendacje finansowe HAS, 2004 – 2010.
 28. Rekomendacja finansowa SMC 2002.
 29. Rekomendacja finansowa PBAC 2011.
 30. Australia refundacja, <http://www.pbs.gov.au/medicine>.
 31. Czechy refundacja, <http://www.sukl.cz/>.
 32. Dania refundacja, <http://www.medicinpriser.dk>.
 33. Finlandia refundacja, http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication.
 34. Francja refundacja, <http://www.codage.ext.cnamts.fr/>.
 35. Nowa Zelandia refundacja, <http://www.pharmac.govt.nz/>.
 36. Portugalia refundacja, <http://www.infarmed.pt/infomed>.
 37. Słowacja refundacja, <http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov>.
 38. Szwajcaria refundacja, <http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>.

[Redacted text block]

48. Zgodność z wytycznymi Rispolept Consta.

[Redacted text block]

51. FDA, Risperdal Consta (risperidone) Long-Acting Injection sierpień 2008, Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis.

52. Risperdal Consta (risperidone) long-acting injection – zmiany dotyczące profilu bezpieczeństwa zatwierdzone przez FDA, sierpień 2010.
53. Australian Prescriber 2004;27(5):118-119.
[REDACTED]
55. Dane przekazane przez NFZ.
[REDACTED]
57. Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych dla preparatu Rispolept Consta w leczeniu schizofrenii; z dnia 18.07.2011r.
58. Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie limitów cen leków i wyrobów medycznych wydawanych świadczeniobiorcom bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub częściową odpłatnością, przekazany do uzgodnień zewnętrznych w dniu 10 sierpnia 2011 roku.